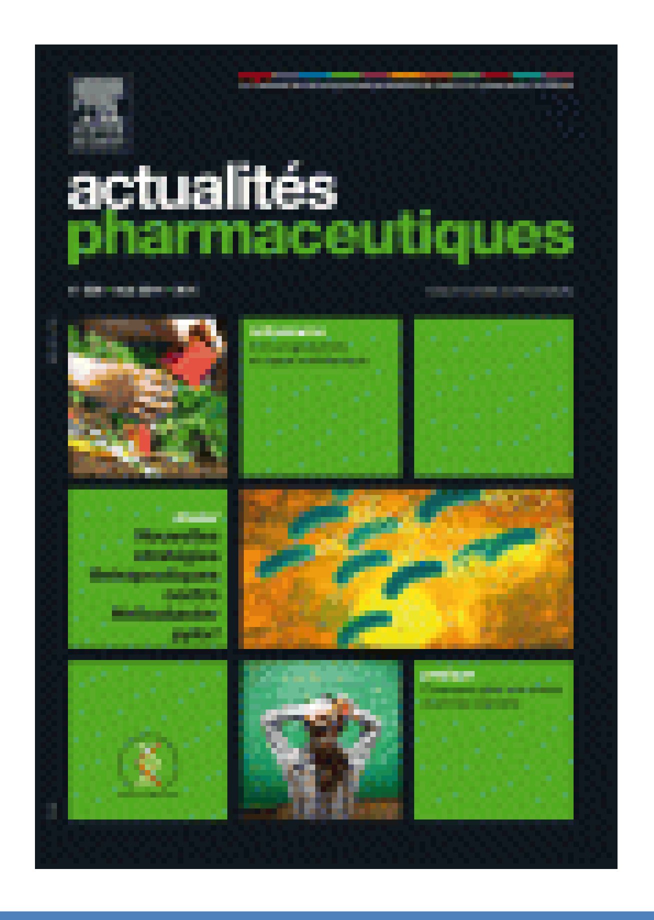


ACTUALITES PHARMACUETIQUES



Volume 55, Issue 554, Supplement, Pages 1-32
(March 2016)

LEMONDEDESPHARMACIENS

LEMONDEDESPHARMACIENS

#LemondedesPharm

Détection et analyse des interactions médicamenteuses à l'officine : une méthode simple et rapide

L'officine est équipée de logiciels permettant de détecter les interactions médicamenteuses sur les ordonnances, ce qui facilite grandement la tâche. Toutefois, lors d'une première lecture, il est nécessaire de se renseigner sur le profil du patient et les risques encourus. Pour cela, il convient de suivre une démarche précise et standardisée.

Mots clés - dispensation ; effet indésirable ; interaction médicamenteuse ; marge thérapeutique étroite ; profil physiologique et pathologique

Detection and analysis of drug interactions in the pharmacy: a fast and simple method. The community pharmacist is equipped with software which can detect drug interactions on prescriptions, greatly facilitating the pharmacist's task. However, with a first prescription, it is necessary to gather information about the patient's profile and the potential risks following a specific, standardised process.

Keywords - adverse effects; dispensing; drug interaction; narrow therapeutic index; physiological and pathological profile

Jacques BUXERAUD[a,*]
Professeur des Universités
Sébastien FAURE[b]
Professeur des Universités
Nicolas PICARD[a]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France
[b]UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Lors de toute dispensation d'ordonnance, le pharmacien doit appliquer une méthode lui permettant de "balayer" tous les points importants et ainsi d'améliorer la sécurité du patient. L'objectif est multiple : déterminer les profils physiologique et pathologique de ce dernier ; rechercher un équilibre physiologique ou thérapeutique éventuellement menacé par la prescription ; déterminer si d'éventuels médicaments à marge thérapeutique étroite sont prescrits ; prévenir l'addition d'effets pharmacologiques ou indésirables pour les différents médicaments prescrits.

Profils physiologique et pathologique du patient

La détermination des profils physiologique et pathologique du patient est indispensable pour prévenir la survenue d'éventuelles interactions médicamenteuses. Ainsi, chez un diabétique, une interaction médicamenteuse provoquant une perturbation de la glycémie est potentiellement dangereuse, surtout s'il s'agit d'une hypoglycémie. De même, chez une femme enceinte ou en âge de procréer, certains médicaments sont dangereux, voire contre-indiqués.

Si le profil physiologique est facilement déterminé (nouveau-né, nourrisson, enfant, sujet adulte, sujet âgé, femme enceinte, en âge de procréer ou ménopausée), il en est tout autrement du profil pathologique ou du terrain. Dans la plupart des cas, les médicaments



© Fotolia.com/Syda Production

Pour prévenir d'éventuelles interactions médicamenteuses, il est indispensable de déterminer les profils physiologiques et pathologiques du patient.

prescrits sur l'ordonnance ou pris régulièrement par le patient et quelques questions simples sur la pathologie dont il souffre permettent de préciser ce profil. Il est donc nécessaire de déterminer avec précision la classe pharmacologique de chaque spécialité prescrite ou prise régulièrement par le patient, ainsi que ses indications.

Bien évidemment, les profils pathologiques sont nombreux et il est difficile d'en donner ici une liste exhaustive.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2015.12.007

Le pharmacien fait de son mieux pour obtenir ces précisions, mais cette étape est parfois difficile et reste imprécise. Ce qui est important, c'est de ne pas "passer à côté" ou d'ignorer un terrain allergique notoire, un problème cardiaque important, une maladie cancéreuse, des troubles psychiatriques ou prostatiques, une maladie auto-immune, une greffe d'organe, un problème de transit, etc. Néanmoins, certains profils sont fréquemment rencontrés :

- **l'allergie** (l'allergie en général et le terrain allergique, l'urticaire, l'asthme, l'allergie à un produit particulier comme la pénicilline) ;
- **les troubles cardiovasculaires** (insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la fréquence, séquelles d'infarctus du myocarde, troubles coronariens et circulatoires périphériques, plus particulièrement les acrosyndromes, hypo- et hypertension artérielle, risque d'hypotension orthostatique) ;
- **l'insuffisance organique sévère** (rénale, hépatique ou respiratoire) ;
- **les troubles du métabolisme ou diverses perturbations biologiques**, c'est-à-dire un diabète, des hyperlipidémies, des perturbations ioniques (potassium, chlore, sodium) ou de la formule sanguine (neutropénie, anémie…), etc. ;
- **les troubles digestifs** tels que les colopathies et l'intestin irritable, la constipation, la diarrhée et l'accélération du transit, le reflux gastro-œsophagien, l'ulcère gastroduodénal ;
- **le cancer** du sein ou de la prostate, un traitement récent ou en cours par chimiothérapie ou une radiothérapie, etc. ;
- **la maladie neuropsychiatrique** (maladie de Parkinson ou d'Alzheimer, sclérose en plaques, épilepsie, dépression, maladies psychotiques telles que schizophrénie, psychose maniaco-dépressive, etc.) ;
- **les troubles immunitaires** (patient greffé sous traitement immunosuppresseur, sujet atteint d'une maladie auto-immune telle que rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, malade du sida, etc.) ;
- **les dysthyroïdies** (hypo- ou hyperthyroïdie) ;
- **les troubles de la vue ou de l'audition** (glaucome, dégénérescence maculaire liée à l'âge [DMLA], hypoacousies, etc.) ;
- **d'autres pathologies** telles que la bronchite chronique et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'incontinence urinaire, les troubles prostatiques, les infections bactériennes, virales ou parasitaires, la mucoviscidose, l'ostéonécrose de la mâchoire, l'ostéoporose, les pathologies musculaires et tendineuses, les maladies rhumatismales, les troubles cutanés…

Quelques questions peuvent également permettre de se renseigner sur certaines habitudes du patient (tabagisme, alcoolisme, toxicomanie…) considérées comme définissant également le profil pathologique.

Équilibre physiologique ou thérapeutique menacé par la prescription

Lors de toute dispensation d'ordonnance, il faut se demander si certains grands équilibres vitaux biologiques, physiologiques ou cliniques ne risquent pas être déstabilisés par le traitement médicamenteux prescrit ou par une quelconque interaction médicamenteuse : la tension artérielle, la glycémie, la kaliémie et la natrémie, l'épilepsie équilibrée, l'asthme équilibré, une douleur maîtrisée, l'hydratation, le sommeil, le taux de prothrombine ou l'*international normalized ratio* (INR), le cycle menstruel, les fonctions sexuelles…

À titre d'exemple, lorsqu'une tension artérielle est correctement équilibrée chez un sujet hypertendu, il est nécessaire de rechercher une éventuelle interaction médicamenteuse pouvant la déstabiliser, telle qu'une prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) simultanée avec celle d'un antihypertenseur. En effet, l'AINS ajouté au traitement peut induire une poussée tensionnelle subite, dangereuse pour le patient, surtout si celui-ci est âgé.

Médicaments à risque particulier

✦ **Nombre de médicaments peuvent induire des risques particuliers** bien connus, qui découlent, pour la plupart, de leurs propriétés pharmacologiques [1] :

- **les hypokaliémiants et les hyperkaliémiants** peuvent générer des dyskaliémies dangereuses pour la fonction cardiaque ;
- **les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques** sont susceptibles de perturber gravement les concentrations plasmatiques des médicaments associés ;
- **les médicaments à potentiel bradycardisant ou tachycardisant** peuvent être à l'origine de troubles du rythme cardiaque ou de décompensation cardiaque ;
- **les vasodilatateurs et les vasoconstricteurs** induisent parfois des risques cardiovasculaires ou généraux graves tels qu'hypotension, hypoperfusions organiques, acrosyndromes (vasoconstriction des extrémités) et accidents hypertensifs ;
- **les médicaments augmentant l'intervalle QTc** de l'électrocardiogramme risquent de générer des torsades de pointe parfois fatales ;
- **les sédatifs et les amnésiants** abaissent la vigilance ;
- **les médicaments à potentiel anticholinergique, sérotoninergique, dopaminergique ou anti-dopaminergique** peuvent induire un grand nombre de perturbations neurovégétatives et générales ;
- **les traitements connus pour leur toxicité rénale, hépatique ou cardiaque** sont susceptibles d'altérer le bon fonctionnement de ces organes.

✦ **Les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE)** sont tout particulièrement vulnérables à la prise

d'un inducteur ou d'un inhibiteur enzymatique. Toute variation de leur concentration dans l'organisme, si légère soit-elle, peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves. En effet, leur dose minimale efficace est très proche de leur dose maximale tolérable. Sur l'ordonnance ou parmi les médicaments pris par ailleurs par le patient, le pharmacien doit donc rechercher : le lithium, un anticoagulant oral (antivitamine K [AVK], un anticoagulant oral direct [AOD]), la ciclosporine, la théophylline, un antiépileptique, la digoxine, mais également un estroprogestatif à visée contraceptive, un immunosuppresseur, une hormone thyroïdienne (lévothyroxine), etc. Ces spécialités peuvent faire l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique particulier, comme le suivi de leurs concentrations plasmatiques.
À titre d'exemple, le lithium, médicament de référence, utilisé pour stabiliser l'humeur et prévenir les épisodes aigus suicidaires et maniaques chez les patients souffrant de troubles bipolaires, est un médicament à MTE. En effet, l'écart est faible entre les doses efficaces et celles auxquelles apparaissent des effets indésirables. Une surveillance régulière de la concentration de lithium dans le sang (lithiémie) est souvent souhaitable. Toutefois, même lorsque la lithiémie est bien stabilisée, elle peut rapidement être déstabilisée par une interaction médicamenteuse. La prise concomitante de lithium avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les AINS, la carbamazépine, les diurétiques de l'anse et les thiazidiques est déconseillée [2] :

- **avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) et les IEC,** il existe un risque d'augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium) ; si l'usage d'un antagoniste de l'angiotensine II est indispensable, il faut établir une surveillance stricte de la lithiémie et réaliser une adaptation de la posologie du lithium ;
- **avec les AINS et, par extrapolation, tous les AINS incluant les inhibiteurs de la COX-2, sauf les salicylés (voie générale),** il existe un risque d'augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium) ; si l'association ne peut être évitée, il faut surveiller étroitement la lithiémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS ;
- **avec la carbamazépine,** un risque de neurotoxicité peut se manifester, notamment par des troubles cérébelleux, une confusion, une somnolence, une ataxie ; ils sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium ;
- **avec les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques et apparentés,** une augmentation de la lithiémie peut survenir avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium) ; si l'association ne peut être évitée, une surveillance stricte de la lithiémie et une adaptation de la posologie du lithium sont réalisées.

Encadré 1. Vigilance au comptoir

Lors de la délivrance d'une ordonnance, il est impératif de tenir compte des autres traitements pris par les patients en automédication et de ceux qui ont peut-être été délivrés lors de précédentes prescriptions.

Addition d'effets pharmacologiques ou indésirables

Deux médicaments à potentiel anticholinergique peuvent additionner leurs effets. Il convient donc de rechercher des cumuls d'effets anticholinergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques, néphrotoxiques, ototoxiques, hypotenseurs, hypertenseurs, hépatotoxiques, hématotoxiques, anticoagulants, cutanés, gingivaux, ulcérogènes gastriques, sédatifs, hypnotiques, amnésiants, vasodilatateurs, vasoconstricteurs, bradycardisants, tachycardisants, digestifs, etc. *(encadré 1).*

Interactions médicamenteuses : quatre niveaux de gravité

Après avoir suivi ces quatre étapes successives (déterminer les profils physiologique et pathologique du patient ; rechercher un équilibre éventuellement menacé ; examiner les médicaments à risque particulier ; évaluer les additions d'effets), il convient de rassembler tous les éléments évocateurs et significatifs, et de statuer sur les éventuelles interactions médicamenteuses de la prescription avec l'aide des logiciels disponibles couramment à l'officine.
Dans la plupart des cas, les interactions médicamenteuses pour un médicament donné sont classées en quatre groupes : contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi, à prendre en compte (*figure 1*) [3].

Le *Thésaurus*, un document indispensable au comptoir de l'officine

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [1] met à la disposition des professionnels de santé, en téléchargement, l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail *ad hoc* et regroupées dans le *Thésaurus* des interactions médicamenteuses et son index. Le but est d'apporter une information de référence, fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés. Il doit être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription et à la dispensation.

Références

[1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Thésaurus des interactions médicamenteuses. Actualisation de juin 2015. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0

[2] Stockley IH. Stockley's drug interactions. 7th Revised edition. Guernee (États-Unis): Pharmaceutical Press; 2005.

[3] Vidal. Référentiel national des interactions médicamenteuses. www.vidal.fr/infos-pratiques/id10448.htm#medicaments

[4] Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique. Prescrire.org. www.prescrire.org/Fr/101/325/47337/0/PositionDetails.aspx

[5] Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Bas de données. Ottawa (Canada): Association des pharmaciens du Canada; 2005.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

CONTRE-INDICATION : CI Il s'agit d'une vraie contre-indication, qualifée d'absolue
ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : Ass déc Il s'agit d'une contre-indication relative L'association doit être de préférence évitée, sauf si mise en œuvre de mesures adaptées
PRÉCAUTION D'EMPLOI : PE L'association est possible en respectant les recommandations décrites
À PRENDRE EN COMPTE : APEC Message destiné à attirer l'attention sur le risque de l'interaction Aucune conduite à suivre

Figure 1. Les quatre niveaux de gravité des interactions médicamenteuses.

✦ **Contre-indication (CI) :** il s'agit d'une contre-indication absolue qui ne doit pas être transgressée (par exemple, un rétinoïde associé à une tétracycline). Le pharmacien doit entrer en contact avec le médecin prescripteur afin de lui signaler ce problème, et ne doit en aucun cas délivrer le produit sous peine de voir sa responsabilité engagée.

✦ **Association déconseillé (Ass déc) :** il s'agit d'une contre-indication relative. L'association doit être de préférence évitée, sauf après examen approfondi deu-rapport bénéfice-risque. Elle impose une surveillance étroite du patient, avec mise en œuvre de mesures adaptées. Il est fortement recommandé d'entrer en contact avec le médecin prescripteur pour se rassurer.

✦ **Précaution d'emploi (PE) :** il s'agit du cas le plus fréquent à l'officine ; l'association est possible en respectant les recommandations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Ces recommandations simples (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, réalisation d'un électrocardiogramme, etc.) permettent d'éviter la survenue de l'interaction.

✦ **À prendre en compte (APEC) :** destiné à attirer l'attention sur le risque de l'interaction, ce message fait allusion le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Il revient au médecin, lors de la prescription, d'évaluer l'opportunité de l'association.

Conseils aux patients pour minimiser le risque d'interactions

Lors de la dispensation, certains conseils peuvent être donnés au patient afin de minimiser le risque lié aux interactions médicamenteuses [4,5].

✦ **Lorsque vous vous rendez chez votre médecin, votre dentiste ou votre pharmacien,** signalez-leur tous les médicaments que vous prenez, qu'ils aient été prescrits ou pris sans ordonnance en automédication.

✦ **Lorsque vous devez vous procurer un médicament d'automédication,** prévenez votre pharmacien des traitements que vous suivez.

✦ **Soyez vigilant, la prise d'un médicament en vente libre** n'est pas sans risque, elle peut parfois être à l'origine d'interactions médicamenteuses.

✦ **Deux médicaments, même pris à distance l'un de l'autre,** peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses.

✦ **Si vous devez conduire,** méfiez-vous du risque de somnolence lié à l'association de plusieurs médicaments possédant des propriétés sédatives, hypnotiques ou anxiolytiques, qui parfois ne sont pas mentionnées clairement sur la notice d'utilisation.

✦ **La prise d'alcool** peut entraîner d'importantes réactions avec de nombreux médicaments, même les plus courants et les plus anodins. Certains sirops ou solutions buvables peuvent, de plus, contenir des quantités significatives d'alcool.

✦ **Les produits et médicaments de la phytothérapie** peuvent provoquer des interactions médicamenteuses s'ils sont associés avec les spécialités que vous prenez régulièrement. Ainsi, un laxatif à base de séné modifie les échanges hydroélectrolytiques intestinaux et stimule la motricité colique. Il peut donc entraîner des interactions médicamenteuses : l'association avec les médicaments donnant des torsades de pointe est déconseillée tandis que celle avec les digitaliques et les autres hypokaliémiants fait l'objet de précautions d'emploi.

Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

Jacques BUXERAUD[a,*]
Professeur des Universités
Sébastien FAURE[b]
Professeur des Universités
Nicolas PICARD[a]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France
[b]UFR santé,
département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Les interactions pharmacocinétiques sont nombreuses et variées. Elles se produisent lorsqu'un médicament entraîne des modifications de concentration d'un autre médicament pris simultanément, autrement dit lorsqu'il modifie sa pharmacocinétique.

Mots clés - absorption ; distribution ; élimination ; interaction médicamenteuse ; interaction pharmacocinétique ; métabolisation

The main pharmacokinetic drug interactions. Pharmacokinetic interactions are nuerous and varied. They occur when a drug causes changes to the concentration of another drug taken at the same time, in other words when it modifies its pharmacokinetics.

Keywords - absorption; distribution; drug interaction; elimination; metabolization; pharmacokinetic interaction

Contrairement aux interactions pharmacodynamiques, les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques n'ont aucun impact sur le mécanisme pharmacologique proprement dit [1]. Elles peuvent se produire à tout niveau du parcours métabolique d'un médicament : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination. Il peut en résulter une augmentation ou une diminution de la concentration plasmatique d'un médicament, avec toutes les conséquences que cela peut entraîner pour le patient : inefficacité du traitement, effet majoré, surdosage et toxicité.

Interactions au niveau de l'absorption (résorption)

L'absorption d'un médicament peut être modifiée par un autre médicament pris simultanément et ce, par divers mécanismes : une modification de pH, la formation de complexes peu ou pas solubles, celle d'un film protecteur de la muqueuse, l'accélération ou le ralentissement de la vidange gastrique, ou encore la modification du péristaltisme intestinal.

Modification de pH et ionisation d'un médicament

Un médicament non ionisé peut passer à travers les membranes cellulaires tandis qu'un médicament sous forme ionisée franchit difficilement la barrière digestive (donc mal résorbé). C'est ainsi qu'un médicament acide placé en milieu acide (estomac) n'est pas ionisé et peut donc être absorbé à ce niveau. En revanche, un tel médicament placé en milieu basique se trouve sous forme ionisée et est donc peu absorbé. Par exemple, l'acide acétylsalicylique, qui est un médicament acide, est absorbé principalement dans les parties hautes du tube digestif, là où l'acidité est importante. Si le pH est modifié au niveau du tube digestif par une substance médicamenteuse, il est possible que l'absorption d'un médicament pris simultanément soit perturbée (facilitée ou diminuée). C'est ainsi que les alcalinisants tels que le bicarbonate de sodium ($NaHCO_3$) diminuent la résorption des médicaments acides de type RCOOH. Par mesure de précaution, il convient donc de prendre les antiacides, le charbon et les topiques gastro-intestinaux à distance des autres médicaments (plus de deux heures si possible) *(figure 1)*.

Formation de complexes peu ou pas solubles

Une interaction se produit dans la lumière du tube digestif lorsqu'un médicament actif forme, avec un autre médicament, un complexe qui, ne pouvant être résorbé au niveau intestinal, est éliminé dans les matières fécales. Par exemple, lorsqu'un sel de fer est associé à une

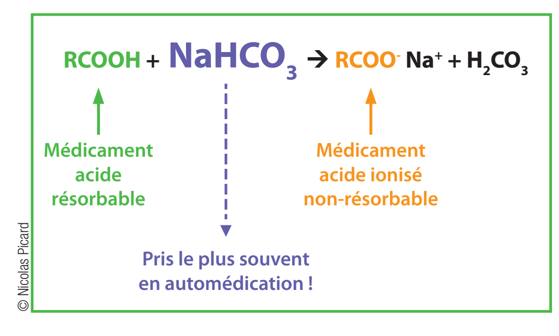


Figure 1. Les alcalinisants (type $NaHCO_3$) diminuent la résorption des médicaments acides.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2015.12.008

tétracycline, il se forme, au niveau intestinal, un complexe entre ces deux substances. Ce complexe tétracycline/fer volumineux ne peut être absorbé au niveau de la muqueuse intestinale ; le traitement antibiotique est donc perturbé. En conséquence, l'administration d'un sel de fer chez un patient sous tétracycline doit se faire à distance de la prise de cette dernière (plus de deux heures si possible). Cette association doit faire l'objet d'une "précaution d'emploi" et nécessite un conseil de la part du pharmacien.

Formation d'un film protecteur sur la muqueuse digestive

La formation d'un film protecteur sur la muqueuse digestive entraîne la diminution de l'absorption de certains médicaments pris simultanément avec des topiques gastro-intestinaux (carbonates, citrates, gluconates, magaldrates, phosphates, sulfates, silicates, antiacides [oxydes et hydroxydes d'aluminium, calcium et magnésium], charbon, kaolin, alginates). Il convient de prendre ces produits à distance des autres médicaments actifs. Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), il est précisé concernant la spécialité Phosphalugel® (antiacide à base de phosphate d'aluminium) : « *Les antiacides en général interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale. On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément tels que : furosémide, bumétanide, fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine). Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments (par exemple deux heures).* »

De même pour les spécialités à base de charbon, il est mentionné dans le *Dictionnaire Vidal* que « *du fait des propriétés du charbon, la diminution potentielle de l'absorption des médicaments conduit à administrer toute autre médication à distance (plus de deux heures, si possible) de la prise de ce médicament* ».

Interactions de la colestyramine

La colestyramine, principe actif de Questran®, un hypocholestérolémiant, est une résine basique synthétique échangeuse d'ions possédant une forte affinité pour les acides biliaires. Elle est destinée à fixer ces acides sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entéro-hépatique et augmentant leur élimination fécale. Ce mécanisme d'action explique pourquoi Questran® peut générer des interactions médicamenteuses par réduction de l'absorption intestinale de certains médicaments pris simultanément. Son association avec les acides biliaires cholélitholytiques (ursodésoxycholique et chénodésoxycholique) est déconseillée : l'effet de ces derniers serait diminué car ils sont fixés par la colestyramine, puis éliminés dans les matières fécales. Enfin, son association avec les anticoagulants oraux (antivitamine K [AVK]), la digoxine et les hormones thyroïdiennes (Lévothyrox®) nécessite des précautions d'emploi : une baisse de l'effet de ces médicaments est observée à cause d'une diminution de leur absorption intestinale.

Un cas particulier : antibiotiques, flore intestinale et risque hémorragique

✦ **Les antibiotiques peuvent détruire la flore intestinale,** ce qui explique pourquoi certaines antibiothérapies prolongées peuvent réduire la synthèse endogène de vitamine K par destruction de la flore intestinale.

✦ **La vitamine K joue un rôle dans la coagulation ;** une antibiothérapie prolongée peut diminuer sa synthèse endogène au niveau intestinal, donc son absorption intestinale ainsi que l'apport de facteurs de la coagulation au niveau hépatique. Il en résulte un risque hémorragique avec perturbation de l'*international normalized ratio* (INR).

Présence de médicaments solubilisants dans le tube digestif

✦ **La présence de lipides dans l'intestin** peut conduire à l'augmentation de l'absorption digestive de certains médicaments. La griséofulvine voit, par exemple, son absorption s'accroître après un repas riche en graisse ou l'ingestion de substances lipidiques ; il en est de même pour les vitamines A, D, E et K.

✦ **Une diminution de l'absorption de vitamines liposolubles** (A, D, E, K) est également possible en présence d'huile de paraffine comme il est mentionné dans le *Dictionnaire Vidal* à propos de son utilisation prolongée.

Médicaments augmentant la vitesse du transit

Certains produits, comme les laxatifs ou les médicaments susceptibles d'induire des diarrhées, peuvent, en augmentant la vitesse du transit, diminuer le temps d'absorption d'autres médicaments présents dans le tube digestif et, en conséquence, leur concentration plasmatique, donc leur efficacité thérapeutique.

Médicaments ralentissant la vidange gastrique

Les analogues du *glucagon-like peptide* (GLP)-1 (exénatide, liraglutide) ou les spécialités à composante anticholinergique font partie des médicaments connus pour diminuer la vidange gastrique. Or, un médicament pris simultanément avec une spécialité ralentissant la vidange gastrique reste plus longtemps au niveau de l'estomac, ce qui risque de retarder ou de perturber l'effet thérapeutique.

Par ailleurs, il est possible que le temps de contact au niveau de l'estomac des médicaments particulièrement sensibles à l'acidité gastrique ou des formes galéniques gastrorésistantes soit augmenté, ce qui peut avoir pour conséquence de les altérer.

Interactions au niveau de la distribution

Certaines interactions médicamenteuses sont consécutives au déplacement au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques (LPP). Il s'agit d'une compétition entre deux médicaments fortement fixés aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine), conduisant à une augmentation de la fraction libre active de l'un d'entre eux.

Nombre d'interactions médicamenteuses de ce type sont signalées avec des conséquences assez variables. Il est, en effet, important de garder à l'esprit que l'augmentation de la forme libre du médicament ne se traduit pas systématiquement par celle de ses effets. La fraction libre, diffusible, du médicament est certes celle qui peut atteindre le site d'action, mais également celle qui peut être éliminée par voie hépatique ou rénale.

Par exemple, dans le cadre d'un traitement antiépileptique associant phénytoïne (Di-Hydan®) et valproate de sodium (Dépakine®), ces deux molécules sont très fortement fixées à l'albumine plasmatique. Le valproate de sodium augmentera la fraction libre de phénytoïne et alors qu'une majoration des effets de la phénytoïne pourrait être attendue, celle-ci verra son métabolisme hépatique augmenté et, par conséquent, ses concentrations sanguines (et potentiellement ses effets) diminuées.

Associations de médicaments

Les doses ou plus précisément les concentrations sanguines de chacun des médicaments associés conditionnent grandement l'effet de l'interaction.

Ainsi, l'association d'acénocoumarol (Sintrom®) et de kétoprofène (Profénid®), tous deux fixés de manière identique (à 99 %) à l'albumine, est susceptible d'augmenter la fraction libre du premier sans affecter celle du second. En effet, les concentrations sanguines du kétoprofène sont en moyenne dix fois supérieures à celles de l'acénocoumarol, ce qui "l'avantage" dans la compétition pour la liaison à l'albumine. Cet exemple caricatural illustre aussi l'importance de tenir compte de la marge thérapeutique de chacun des médicaments associés : une hausse des effets du kétoprofène serait moins redoutée qu'une augmentation des effets de l'acénocoumarol.

Enfin, ce type d'interaction peut faire intervenir des substances endogènes : l'hyperbilirubinémie d'un ictère peut ainsi saturer les sites de fixation de l'albumine et augmenter la fraction libre des médicaments qui s'y fixent habituellement. Il convient donc d'être prudent lors de l'association de médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques tels que les AVK, l'aspirine, les salicylés et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les fibrates, le valproate de sodium (Dépakine®) et les sulfamides hypoglycémiants (glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide), sans toutefois présager de la conséquence de l'interaction.

À noter

Dans le compartiment sanguin, un médicament se trouve sous deux formes :

- **une forme libre, non liée, active pharmacologiquement** car elle peut atteindre son site d'action ; cette forme peut également diffuser dans le compartiment hépatique afin d'être métabolisée ou encore à travers les glomérules rénaux ;
- **une forme liée aux protéines plasmatiques** comme l'albumine, c'est-à-dire une forme inactive, non diffusible, restant dans le compartiment sanguin.

Médicaments à marge thérapeutique étroite

Un médicament est dit à marge thérapeutique étroite (MTE) lorsque sa dose minimale efficace est très proche de sa dose maximale tolérable par l'organisme. En conséquence, toute variation de sa concentration dans l'organisme, même légère, est susceptible d'entraîner des effets indésirables. Par ailleurs, ce type de médicament est particulièrement vulnérable aux interactions médicamenteuses, surtout en ce qui concerne l'induction et l'inhibition enzymatiques.

Les principaux médicaments à MTE sont le lithium, les AVK, les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol), les digitaliques, la colchicine, les antiépileptiques, la théophylline, les immunosuppresseurs, les estroprogestatifs et les hormones thyroïdiennes.

Interactions au niveau de la métabolisation

Le foie est un passage obligé pour la très grande majorité des médicaments.

Ceux qui sont administrés par voie digestive, après avoir franchi la barrière intestinale, sont véhiculés jusqu'à lui par le système porte (système veineux prenant naissance au niveau intestinal et se terminant au niveau hépatique) : il s'agit de l'effet de "premier passage" hépatique. Ceux administrés par d'autres voies (sublinguale, parentérale, rectale) rejoignent la circulation par d'autres

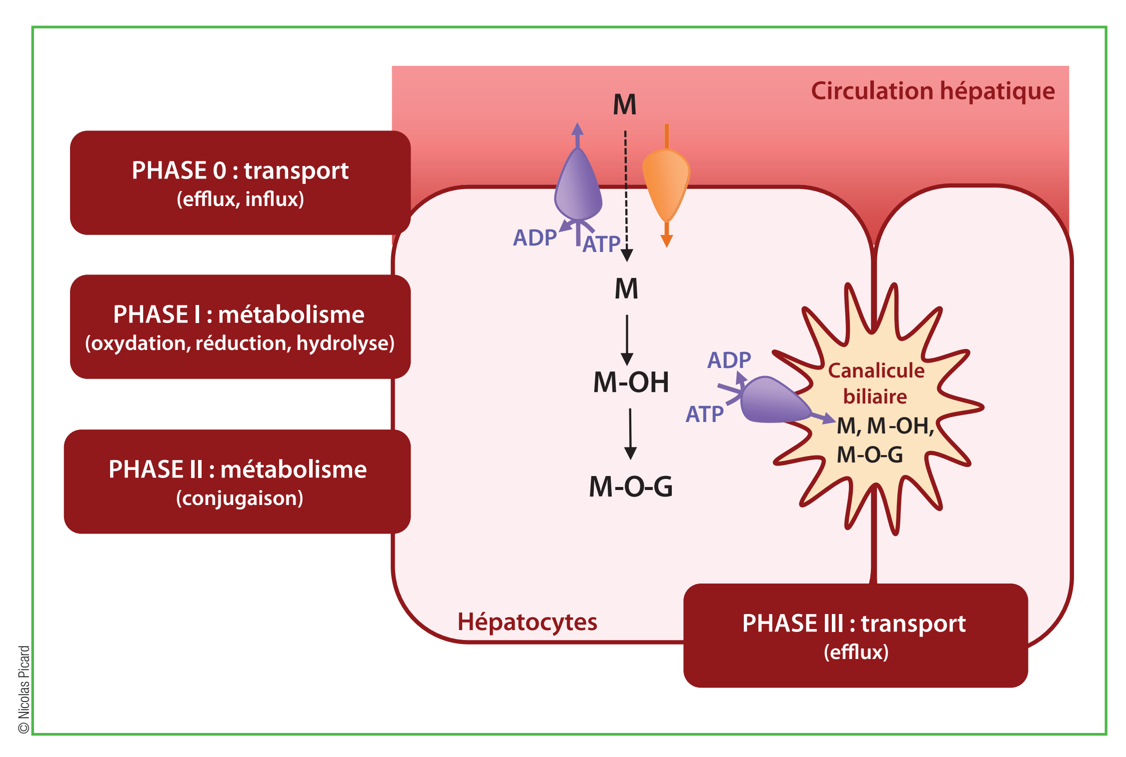


Figure 2. Transport et métabolisme des médicaments (M) au niveau hépatique.
Le médicament (M) passe du sang à l'hépatocyte par diffusion passive ou grâce à des transporteurs d'influx. Des transporteurs actifs (transporteurs d'efflux tirant l'énergie de l'hydrolyse de l'Adénosine 5-Tri-Phosphate [ATP]) peuvent s'opposer à ce franchissement. Une fois dans l'hépatocyte, le médicament peut être métabolisé par des enzymes de phase I (exemple : hydroxylation en M-OH) et/ou de phase II (exemple : glucurono-conjugaison en M-O-G), puis éliminé par efflux hépatobiliaire.

systèmes veineux ; ils parviennent au foie, secondairement, par la circulation artérielle.

Pour un médicament administré par voie digestive, la métabolisation débute donc au niveau intestinal. Le tube digestif a, en effet, un équipement enzymatique non négligeable qui est localisé principalement dans les parties hautes de l'intestin (intestin grêle), puis s'appauvrit peu à peu pour devenir minime au niveau colique. C'est néanmoins le foie qui, grâce à la richesse et la diversité de son équipement enzymatique, est le principal organe impliqué dans la métabolisation des médicaments *(encadré 1)*.

Encadré 1. Métabolisation des médicaments

✦ **La métabolisation des médicaments administrés par voie orale** débute dans l'intestin et se poursuit dans le foie.

✦ **Certaines interactions peuvent avoir lieu dans le tube digestif.** Le jus de pamplemousse, inhibiteur bien connu du métabolisme des médicaments, a un effet presque exclusivement digestif. Seuls les médicaments administrés par voie digestive sont donc concernés par une interaction.

Étapes du métabolisme des médicaments

Les étapes de la métabolisation des médicaments se déroulent en quatre phases successives bien établies : étapes de phases 0, I, II et III.

✦ **Lors de la métabolisation, la formation de métabolites plus polaires**, donc plus facilement excrétés que la substance mère, est un processus indispensable à l'élimination rénale ou biliaire de la plupart des médicaments. Pour assurer cette métabolisation, il existe des étapes de phase I et de phase II :

- **phase I** : oxydation, réduction, hydrolyse ; beaucoup de médicaments seront, par exemple, hydroxylés pour être davantage hydrosolubles et éliminés dans les urines ;
- **phase II** : les médicaments métabolisés au cours de la phase I sont conjugués à des substances très hydrosolubles, puis éliminés *(figure 2)*.

✦ **Depuis quelques années, on prête par ailleurs un rôle essentiel à des protéines permettant aux médicaments ou à leurs métabolites de franchir les barrières cellulaires.** Ces "transporteurs" membranaires sont présents notamment au niveau des cellules intestinales et hépatiques. Les transporteurs qui y sont exprimés interviennent dans des étapes qui précèdent

(étape de phase 0) ou qui font suite aux étapes de métabolisme (étape de phase III) *(figure 2)* :

- **phase 0** : cette étape correspond au passage du médicament dans la cellule depuis la circulation sanguine hépatique (ou depuis la lumière intestinale). Certains transporteurs (dit "d'efflux") peuvent "refouler" activement le médicament alors que d'autres (dit "d'influx" ou "de capture") vont tout au contraire le véhiculer activement dans la cellule. Ainsi, les statines franchiraient difficilement la membrane des hépatocytes (leur principal site d'action) sans l'intervention de transporteurs de capture. À l'inverse, certaines résistances à des anticancéreux sont le fait d'une surexpression de transporteurs d'efflux.
- **phase III** : elle correspond à l'excrétion active des métabolites polaires notamment conjugués (ou du médicament lui-même) dans la bile.

Principaux acteurs du métabolisme et du transport des médicaments

✦ **Les transporteurs d'influx OATP (phase 0),** ou *Organic Anion Transporting Polypeptide*, appartiennent à une très grande famille de transporteurs impliqués dans la capture de très nombreuses substances. Certains sont capables de véhiculer des médicaments à travers la membrane cellulaire.

✦ Au niveau hépatique, deux OATP prenant en charge des médicaments sont particulièrement importants : OATP 1B1 et OATP 1B3.

✦ **Les cytochromes P_{450} (CYP) (phase I)** sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de très nombreux médicaments. Ils se répartissent en familles (CYP 1, 2 et 3) et en sous-familles (CYP 1A, 2C, 2D et 3A). Parmi ces sous-familles, les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont les CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C8, CYP 2C19, CYP 2D6 et CYP 3A4. Au moins la moitié des médicaments métabolisés le sont par l'intermédiaire du célèbre CYP 3A4.

✦ **Les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) (phase II)** sont les principales enzymes impliquées dans la conjugaison des médicaments. Elles sont réparties en famille (UGT 1 et UGT 2) et sous-familles (UGT 1A, UGT 2B). L'UGT 1A1 est sans doute l'une des plus connues : elle intervient dans la métabolisation de médicaments et elle est, par ailleurs, l'enzyme de conjugaison de la bilirubine.

✦ **La P-glycoprotéine (P-gp) (phase III)** est le plus célèbre des transporteurs d'efflux des médicaments. Elle a de très nombreuses localisations tissulaires. Au niveau intestinal, elle s'oppose à l'absorption de certains médicaments. Au niveau hépatique, elle participe à l'excrétion des métabolites (ou des médicaments) dans la bile. Les médicaments pris en charge par la P-gp sont souvent ceux métabolisés par le CYP 3A4.

Phénomènes d'induction

Divers médicaments sont qualifiés d'inducteurs enzymatiques (*tableau 1*). Un inducteur enzymatique

Tableau 1. Principaux inducteurs enzymatiques (liste non exhaustive).

Familles de médicaments	Inducteurs enzymatiques[1]
Antibiotiques antituberculeux	Rifampicine (Rifadine®, Rifater®, Rifinah®, Rimactan®) Rifabutine (Ansatipine®)[2]
Antidépresseurs	Millepertuis[1]
Antiémétique	Aprépitant (Emend®)
Antiépileptiques	Carbamazépine (Tégrétol®)[2] Phénobarbital (Alepsal®, Gardenal®, Kaneuron®, Phénobarbital Richard®) Phénytoïne (Dihydan®, Dilantin®, Diphantoïne®, Epanutin®) Fosphénytoïne (Prodilantin®) Primidone (Mysoline®) Rufinamide (Inovelon®)
Antifongique	Griséofulvine (Griséfuline®)
Antirétroviraux	Efavirenz (Sustiva® et dans Atripla®) Etravirine (Intelence®) Lopinavir (Kaletra®) Tipranavir (Aptivus®) Névirapine (Viramune®) Ritonavir (Norvir®, dans Kaletra® et dans Viekirax®)[2]
Vasodilatateur	Bosentan (Tracleer®)

[1] Médicaments interagissant avec les inducteurs enzymatiques : anticoagulants oraux, bêtabloquants, ciclosporine, corticoïdes, digoxine, estroprogestatifs et progestatifs, isoniazide, quinidines, sulfamides hypoglycémiants, tacrolimus, théophylline. [2] Inducteurs mixtes (enzymatiques et de la P-gp).
À noter : le tabac est un inducteur enzymatique, puisqu'il a la capacité d'induire l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P_{450}, tout comme l'alcool en prise chronique.

Encadré 2. Médicament inducteur enzymatique

✦ **Un inducteur** augmente la production cellulaire de l'enzyme du métabolisme ou du transporteur.

✦ **L'effet d'un inducteur** est progressif (maximal après quelques jours de traitement).

✦ **L'effet est durable** puisqu'après disparition de l'inducteur dans le sang, le retour à la normale de l'activité des cytochromes P_{450} (CYP) (ou de la P-glycoprotéine [P-gp]) peut prendre plus de deux semaines.

✦ **Espacer la prise journalière de l'inducteur et du médicament** de quelques heures ne prévient pas l'interaction.

(encadrés 2 et 3) est capable d'augmenter la synthèse de certaines enzymes du métabolisme des médicaments (CYP et UGT). Ceci peut avoir des conséquences importantes sur les traitements pris par le patient : une accélération de l'élimination et une diminution de l'activité si les métabolites formés sont inactifs.

Un exemple peut être donné avec une interaction médicamenteuse apparaissant sur une prescription comportant un inducteur enzymatique à l'occasion de l'introduction de phénobarbital chez un malade sous AVK. Le phénobarbital, en augmentant la métabolisation de l'AVK, contribue à diminuer les concentrations plasmatiques de ce dernier. Lors de son introduction, il convient donc d'augmenter les posologies de l'AVK pour rester dans la zone d'activité thérapeutique (hypocoagulabilité correcte). Son arrêt doit être progressif et être accompagné de la diminution, également graduelle, des doses d'AVK, en vue d'un retour aux doses initiales.

Certains inducteurs peuvent en outre augmenter la synthèse de la P-gp, ce qui se traduit par une diminution d'absorption intestinale ou une accélération de l'élimination hépatique du médicament substrat. La rifampicine est un inducteur puissant de la P-gp et du CYP 3A4. Lorsqu'on associe la rifampicine au rivaroxaban, substrat de la P-gp et du CYP 3A4, celui-ci voit diminuer ses concentrations sanguines de près de 50 %. Or, la perte d'efficacité de l'anticoagulant augmente considérablement le risque de thrombose.

Encadré 3. Phénomènes d'inhibition et d'induction

✦ **Les phénomènes d'inhibition et d'induction** dits "enzymatiques" concernent les enzymes de métabolisation des médicaments, mais également les transporteurs s'opposant à leur absorption ou leur permettant d'atteindre les sites de métabolisation.

✦ **Certains inducteurs comme la rifampicine** augmentent l'activité de métabolisation de médicaments (induction du cytochromes P_{450} [CYP] 3A4), mais aussi le refoulement du médicament dans la lumière digestive (induction de la P-glycoprotéine [P-gp]).

✦ **Les inhibiteurs de la capture hépatique des statines** (inhibiteurs *Organic Anion Transporting Polypeptide* [OATP] 1B1) augmentent leurs concentrations sanguines et majorent le risque d'effets indésirables. Cette interaction peut concerner les statines peu ou pas métabolisées par les CYP (pravastatine [Elisor®], rosuvastatine [Crestor®] et fluvastatine [Lescol®]).

Tableau 2. Le millepertuis et ses interactions médicamenteuses.

Spécialités[1]	Contre-indication avec	Risques encourus
Arkogélules Millepertuis®	Antivitamine K	Thrombose
Elusanes Millepertuis®	Anticonvulsivants	Aggravation de l'état épileptique
Mildac®	Digoxine	Décompensation d'une insuffisance cardiaque
Prosoft®	Vérapamil	Hypertension
	Immunosuppresseurs	Rejet de greffe
	Inhibiteurs de tyrosine kinase Irinotécan	Échec du traitement cytotoxique
	Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir	Diminution de l'activité antirétrovirale : échec du traitement
	Télaprévir	Échec du traitement
	Théophylline	Troubles ventilatoires obstructifs
	Contraceptifs hormonaux : estroprogestatifs, progestatifs	Échec de la contraception : risque de grossesse

[1] Dictionnaire Vidal *2015*.

Potentiel inducteur du millepertuis

Le millepertuis (*Hypericum perforatum* ou herbe de Saint-Jean, ou *Saint John's wort*) est une plante médicinale utilisée en phytothérapie et disponible en officine (*tableau 2*). Cependant, de nombreux produits à base de millepertuis sont également commercialisés dans les magasins de diététique et les supermarchés, ou encore accessibles sur internet ou par correspondance. Cette plante fait l'objet d'une médiatisation croissante axée sur sa possible utilisation dans le traitement des troubles de l'humeur (anxiété, dépression), sans qu'une activité thérapeutique ait pu être réellement démontrée.
Compte tenu du potentiel inducteur, il a été rapporté de multiples cas d'interactions médicamenteuses entre le millepertuis et des médicaments à faible marge thérapeutique, notamment la digoxine, la théophylline, les AVK, la ciclosporine, mais aussi des contraceptifs oraux et des antirétroviraux. Ces interactions sont liées à une induction enzymatique du CYP et, dans le cas de la digoxine, à une induction de la P-gp. Elles conduisent à la diminution des concentrations plasmatiques et de l'effet thérapeutique de ces médicaments.
À l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, en raison de la suppression de l'effet inducteur de la plante. Cette augmentation peut être dangereuse dans certains cas, particulièrement lorsque les médicaments concernés ont une faible marge thérapeutique, comme la ciclosporine, la digoxine, la théophylline ou les AVK.
Il est demandé aux professionnels de santé :

- d'interroger leurs patients sur la prise éventuelle de millepertuis ;
- de les informer sur ce risque d'interaction médicamenteuse ;
- de notifier les cas portés à leur connaissance d'interactions médicamenteuses entre le millepertuis et tout médicament au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent.

Phénomènes d'inhibition

Un inhibiteur enzymatique est une substance capable d'inhiber l'action de certaines enzymes du métabolisme des médicaments *(encadré 3)*. Le ralentissement du métabolisme peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament avec risque de surdosage et apparition d'effets indésirables.
Certaines substances sont également capables d'inhiber le fonctionnement de transporteurs d'efflux ou d'influx. Les conséquences sont assez similaires. L'inhibition d'un transporteur d'efflux diminue le refoulement du médicament dans la lumière digestive ou son élimination dans la bile : ses concentrations sanguines risquent donc d'augmenter. L'inhibition d'un transporteur d'influx hépatique empêche l'accès du médicament au principal site d'élimination et peut donc également accroître ses concentrations sanguines. Ainsi, la capture hépatique des statines fait intervenir l'OATP 1B1. Or, la ciclosporine est un inhibiteur puissant de l'OATP 1B1 : elle empêche la statine de pénétrer dans l'hépatocyte augmentant ainsi sa concentration sanguine et le risque d'effets indésirables musculaires. Cette interaction concerne toutes les statines, y compris celles qui sont peu ou pas métabolisées par les CYP.
Plusieurs médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le CYP 3A4 (*tableaux 3 et 4*). Lorsque l'activité

Tableau 3. **Principaux inhibiteurs puissants du cytochrome P_{450} (CYP) 3A4 (liste non exhaustive).**

Classes de médicaments	Inhibiteurs puissants du CYP 3A4
Antiarythmique classe III	Amiodarone (Cordarone®)
Azolés antifongiques	Kétoconazole (Nizoral®) Itraconazole (Sporanox®) Voriconazole (Vfend®) Posaconazole (Noxafil®)
Immunosuppresseur	Ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®)
Inhibiteurs calciques	Diltiazem (Bi-Tildiem®, Mono-Tildiem®, Tildiem®, Deltazen®) Vérapamil (Isoptine®, Tarka®)
Inhibiteurs de protéases	Tous les inhibiteurs de protéase et plus particulièrement le ritonavir (quelle que soit la dose)[1]
Inhibiteurs de tyrosine kinase	Imatinib (Glivec®)
Macrolides	Clarithromycine (Zéclar®, Monozéclar®) Érythromycine (Ery®, dans Pédiazole®…) Télithromycine (Kétek®)

[1] Il faut ajouter à cette liste le cobicistat (dans Stribild®), un inhibiteur sélectif de la sous-famille du CYP 3A des cytochromes P_{450}. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP 3A augmente l'exposition systémique aux substrats du CYP 3A, comme l'elvitégravir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée en raison de leur métabolisme CYP 3A-dépendant

Tableau 4. Principaux inhibiteurs enzymatiques et cytochromes P_{450} concernés.

Inhibiteurs enzymatiques	Cytochromes P_{450} concernés
Acide valproïque (Depakine®, Depakote®, Micropakine®)	CYP 2C9
Amiodarone (Cordarone®)	CYP 2C9, 2D6, 3A4
Atazanavir (Reyataz®)	CYP 3A4
Chloroquine (Nivaquine®)	CYP 2D6
Ciclosporine (Néoral®, Sandimun®)	CYP 3A4
Cimétidine	CYP 2C19, 3A4
Ciprofloxacine (Ciflox®)	CYP 1A2
Darunavir (Prezista®)	CYP 3A4
Diltiazem (Bi-Tildiem®, Deltazen®, Mono-Tildiem®, Tildiem®)	CYP 3A4
Disulfiram (Esperal®)	CYP 2E1
Fluconazole (Beagyne®, Orofluco®, Triflucan®)	CYP 2C9, 2C19, 3A4
Fluoxétine (Prozac®)	CYP 2D6
Fluvoxamine (Floxyfral®)	CYP 1A2, 2C19
Fosamprénavir (Telzir®)	CYP 3A4
Indinavir (Crixivan®)	CYP 3A4
Itraconazole (Sporanox®)	CYP 3A4
Macrolides (sauf spiramycine)	CYP 3A4
Miconazole (Daktarin®, Loramyc®)	CYP 3A4, 2C9
Paroxétine (Deroxat®, Divarius®)	CYP 2D6
Quinidine (Quinimax®)	CYP 2D6
Ritonavir (Kaletra®, Norvir®)	CYP 3A4
Tipranavir (Aptivus®)	CYP 3A4, 2D6
Vérapamil (Isoptine®, Tarka®)	CYP 3A4
Voriconazole (Vfend®)	CYP 2B6, 2C9, 2C19, 3A4

À noter : plusieurs aliments sont inhibiteurs enzymatiques, comme le jus de pamplemousse (CYP 3A4), l'ananas (CYP 2C9) et la réglisse (CYP 2B6 et 3A4).

de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui, alors, s'accumule. Si la marge thérapeutique de ce dernier est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'interaction cliniquement significative devient élevé.
Pour certains substrats du CYP 3A4 à MTE, un risque de surdosage est plus particulièrement à redouter en cas d'association avec un inhibiteur du CYP 3A4 ;

- **alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle** (ergotamine surtout, mais aussi dihydroergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque d'ergotisme ;
- **immunosuppresseurs** (ciclosporine, tacrolimus) : risque néphrotoxique ;
- **certaines statines** (simvastatine, et dans une moindre mesure, atorvastatine) : risque musculaire, notamment de rhabdomyolyse ;
- **certains médicaments augmentant l'intervalle QT** (pimozide, halofantrine, luméfantrine…) : risque de torsades de pointe ;
- **médicaments dépresseurs du centre respiratoire** (alfentanil, fentanyl, sufentanil, oxycodone, triazolam, midazolam) : risque de dépression respiratoire ;
- **certains cytotoxiques** (bortézomib, docétaxel, inhibiteurs de tyrosine kinase…) : augmentation de leur toxicité.

Afin de connaître les risques et les niveaux de contrainte de chacun de ces substrats, il convient de se reporter aux interactions spécifiques avec chaque inhibiteur.
En ce qui concerne le domaine des contre-indications, retenons deux interactions contre-indiquées : l'association de ces inhibiteurs puissants du CYP 3A4 avec la dronédarone (Multaq®) ou avec l'ivabradine (Procoralan®). Si l'association était réalisée, une augmentation des concentrations plasmatiques de la dronédarone et de l'ivabradine, et par conséquent de leurs effets indésirables graves, serait relevée.

Encadré 4. Une découverte fortuite

L'effet inhibiteur enzymatique du jus de pamplemousse a été découvert en 1989 par le plus grand des hasards. Des chercheurs souhaitaient étudier l'impact de l'alcool sur les effets d'un inhibiteur calcique : la félodipine. Ils comparèrent deux groupes d'individus, l'un recevant de l'alcool (dilué dans du jus de pamplemousse), l'autre uniquement du jus de pamplemousse. Les concentrations sanguines de félodipine mesurées dans les deux groupes dépassaient nettement les concentrations attendues par les chercheurs. Il fut compris par la suite que cette augmentation était liée à l'effet inhibiteur enzymatique de composés naturels présents dans le jus de pamplemousse.

Effet inhibiteur enzymatique du jus pamplemousse

Depuis la découverte de l'effet inhibiteur enzymatique du jus de pamplemousse en 1989 *(encadré 4)* [4], au moins 85 médicaments interagissant avec celui-ci ont été listés. Plus de la moitié de ces interactions peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves [2].
L'effet inhibiteur enzymatique du pamplemousse fait l'objet, depuis quelques années, d'une médiatisation importante. Il est donc nécessaire que l'équipe officinale

Un peu d'histoire : un type d'interaction connu de longue date

✦ **Le probénécide (Bénémide®) est un médicament uricosurique** favorisant l'élimination de l'acide urique dans les urines (il bloque la réabsorption tubulaire des urates). Il agit par blocage des *Organic Anion Transporters* (OAT). Certains de ces transporteurs sont localisés à la face sanguine de la cellule tubulaire et sont impliqués dans la sécrétion des pénicillines. Durant la Seconde Guerre mondiale, cette molécule était utilisée pour économiser les stocks des pénicillines (le fait de limiter leur élimination permettait d'administrer des doses plus faibles).
✦ **En 2005, une publication scientifique** dans une revue prestigieuse avançait que cette "tactique de guerre" aurait pu servir à faire face à la pénurie mondiale d'oseltamivir (Tamiflu®) lors de l'épidémie de grippe aviaire [3].

puisse répondre aux interrogations des patients et les informer de manière adaptée.

✦ **L'interaction est due à la métabolisation** en composés réactifs, par le CYP 3A4, des furanocoumarines présentes dans le pamplemousse. Ceux-ci se fixent irréversiblement sur le site actif de l'enzyme. La métabolisation des médicaments habituellement dégradés par cette enzyme diminue. Les médicaments métabolisés par d'autres CYP que le CYP 3A4 sont donc épargnés. L'effet est durable (il faut attendre qu'une nouvelle enzyme soit produite par l'organisme pour retrouver l'activité initiale) et augmenté si la consommation de jus est répétée (à chaque ingestion, le nombre d'enzymes inactivées augmente).

> L'orange amère, ou de Séville, ainsi que le citron vert ont comme le pamplemousse un effet inhibiteur enzymatique

✦ **Certains autres agrumes sont concernés :** l'orange amère (*Citrus aurantium*), appelée également orange de Séville, souvent utilisée dans les marmelades, les sirops, mais aussi en phytothérapie, ainsi que le citron vert.

✦ **Le jus n'est pas le seul concerné par l'interaction**, les substances en cause se retrouvent dans toutes les préparations à base de pamplemousse (fruits frais ou pressés, jus à base de concentré ou "100 % pur jus", glace, marmelade, etc.).

✦ **Les médicaments sensibles** ont des caractéristiques communes, notamment :
- il s'agit de médicaments administrés par voie digestive (l'interaction ne peut avoir lieu qu'à ce niveau) ;
- le CYP 3A4 doit intervenir de façon importante dans leur métabolisation (c'est en effet la seule enzyme inhibée par les furanocoumarines) ;
- la biodisponibilité normale de ces médicaments est faible (< 10 %) ou intermédiaire (30-70 %).

Concernant, par exemple, la félodipine (Flodil®), la biodisponibilité orale (c'est-à-dire le pourcentage de médicament inchangé qui atteint la circulation) n'est que de 15 % en moyenne. Ainsi, 85 % de la dose administrée sont éliminés au moment du passage dans l'intestin, puis dans le foie. Si ce processus d'élimination métabolique est bloqué, la biodisponibilité augmente de façon majeure. À l'inverse, pour un médicament ayant une biodisponibilité orale très importante (> 70 %), qui n'est donc que très peu métabolisé au niveau digestif, le jus de pamplemousse est sans effet.

Ces deux dernières caractéristiques (implication du CYP 3A4 et biodisponibilité) peuvent être trouvées facilement dans le RCP des spécialités.

Attitude pratique à l'officine

Il est impératif de rechercher les inducteurs ou les inhibiteurs enzymatiques sur les ordonnances. Une attention particulière est portée s'ils sont associés à des médicaments à MTE.

✦ **Les inducteurs enzymatiques peuvent entraîner des diminutions notables d'efficacité :** rejet de greffes avec les immunosuppresseurs, échec d'une contraception orale ou encore d'un traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

✦ **Les inhibiteurs enzymatiques peuvent majorer le risque d'effets indésirables** avec des conséquences parfois graves : survenue de torsades de pointe, rhabdomyolyse, risque hémorragique…

✦ **Afin de contrebalancer l'effet de l'interaction,** il est recommandé de modifier la posologie du médicament associé à un inducteur ou à un inhibiteur enzymatique :
- augmentation de posologie avec un inducteur ;
- diminution de posologie avec un inhibiteur.

L'adaptation posologique peut parfois être guidée par la mesure des concentrations plasmatiques du médicament associé (ciclosporine, tacrolimus, théophylline…), et le suivi d'autres paramètres (INR pour les anticoagulants oraux, électrocardiogramme [ECG] pour les antiarythmiques, suivi clinique).

L'arrêt d'un inducteur ou d'un inhibiteur doit s'accompagner d'un retour à la posologie initiale du médicament associé, et d'un suivi d'autant plus rigoureux que le médicament est à MTE.

Association d'un inducteur et d'un inhibiteur enzymatique

Prenons l'exemple de la carbamazépine (inducteur) associée à l'érythromycine (inhibiteur). L'érythromycine interfère sur le métabolisme de la carbamazépine. Il est

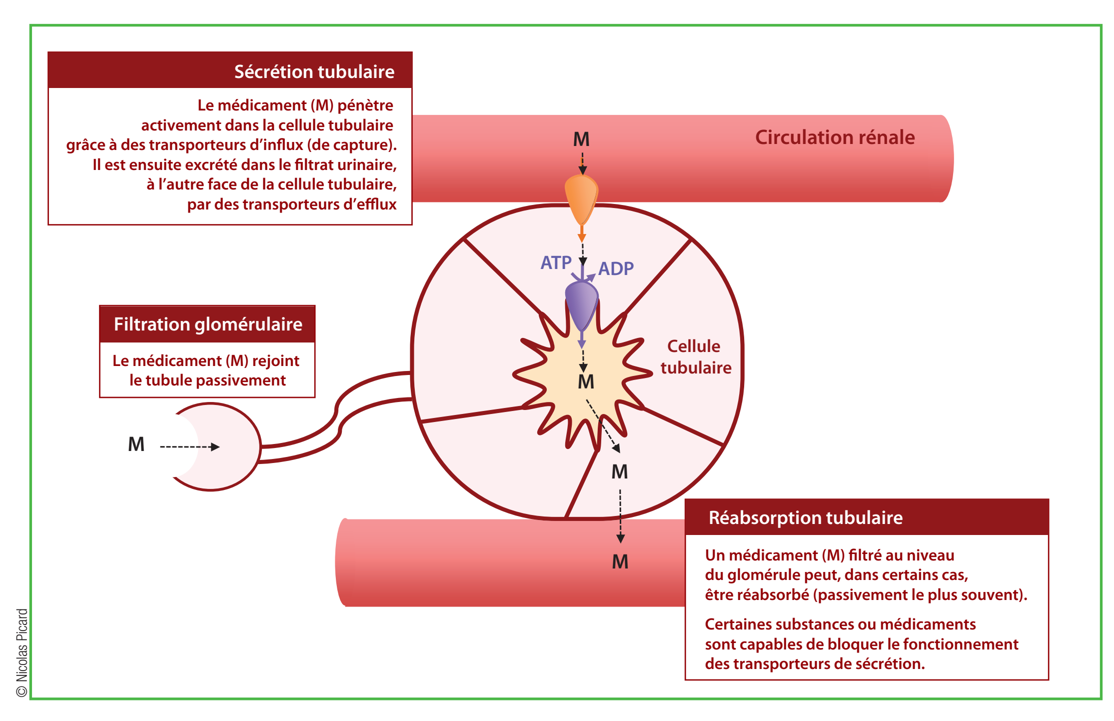


Figure 3. Filtration glomérulaire et transport tubulaire des médicaments.

donc noté une augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. L'interaction est de type association déconseillée. Il est possible d'utiliser d'autres macrolides dont l'interférence sur le plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. Cependant, dans la maladie des légionnaires, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence : en cas d'utilisation, une surveillance clinique avec contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine est souhaitable, en milieu spécialisé. Toutefois, dans les RCP respectifs des deux produits, il n'est pas fait mention de l'impact clinique de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine sur l'érythromycine.

Interactions au niveau de l'élimination

Quelques interactions médicamenteuses peuvent survenir par perturbation des transferts tubulaires au niveau rénal ou diminution de la filtration glomérulaire.

L'élimination rénale d'un médicament peut s'opérer par simple filtration glomérulaire (un processus passif) ou par sécrétion tubulaire active depuis le sang vers la lumière tubulaire (*figure 3*). Beaucoup de médicaments sont à la fois filtrés et sécrétés. L'élimination rénale d'un médicament par filtration dépend essentiellement du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par le calcul de la clairance de la créatinine. La sécrétion tubulaire des médicaments fait en revanche intervenir des transporteurs membranaires. Certains médicaments filtrés peuvent être réabsorbés (le lithium, par exemple).

L'exemple de l'association pénicilline/méthotrexate (MTX) peut être cité. Les pénicillines pouvant inhiber la sécrétion rénale tubulaire du MTX, il existe un risque d'augmentation de la concentration sanguine de ce dernier. En conséquence, le risque de toxicité hématologique du MTX est accru.

L'élimination, de certains médicaments peut être modifiée par divers autres mécanismes [5].

L'association de diurétiques (quelle que soit leur classe) à du lithium peut, par exemple, se traduire par une augmentation de la lithiémie, avec signes de surdosage. Le mécanisme de cette interaction n'est pas précisément connu. Elle surviendrait en début de traitement et serait la conséquence d'une augmentation de la recapture du lithium par les cellules rénales, ce qui diminuerait son élimination. ◗

Références

[1] Roustit M. Les interactions médicamenteuses. www.uvp5.univ-paris5.fr/WIKINU/docvideos/IfsiGrenoble_1011/roustit_matthieu_p02/index.htm

[2] Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO et al. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? CMAJ. 2013;185:309-16.

[3] Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. Nature 2005;438:6.

[4] Maffioletti PF. Le pamplemousse, un célèbre inhibiteur enzymatique. Act Pharm. 2015;54:45-8.

[5] Brayfield A. Martindale: The complete drug reference. 38th edition. London: Pharmaceutical Press; 2014.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les principales interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

Les interactions médicamenteuses de nature pharmacodynamique sont caractérisées par des additions d'effets notamment sédatifs, hypotenseurs, hypokaliémiants ou des antagonismes pharmacologiques, par exemple lorsqu'un médicament dopaminergique est associé à un neuroleptique à propriété anti-dopaminergique.

Mots clés - antagonisme ; dyskaliémie ; effet antabuse ; effet anticholinergique ; interaction pharmacodynamique ; syndrome sérotoninergique

The main pharmacodynamic drug interactions. Pharmacodynamic drug interactions are characterised by the accumulation of effects, notably sedative, hypotensive or hypokalemic, or pharmacological antagonisms, for exemple when a dopaminergic drug is combined with a dopamine antagonist antipsychotic drug.

Keywords - antagonism; anticholinergic effect; disulfiram-like effect; dyskalemia; pharmacodynamic interaction; serotonin syndrome

Jacques BUXERAUD[a,*]
Professeur des Universités
Sébastien FAURE[b]
Professeur des Universités
Nicolas PICARD[a]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France
[b]UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Afin de pouvoir détecter une interaction pharmacodynamique, il convient de "mettre" une étiquette sur chaque produit de l'ordonnance[1]. Cette démarche vise à identifier les effets pharmacologiques particuliers d'un médicament donné : une néphrotoxicité, un effet dépresseur central, un pouvoir vasoconstricteur ou vasodilatateur, un effet bradycardisant, un risque hypokaliémiant ou hyperkaliémiant… Une fois cette identification opérée, le pharmacien est en mesure d'évaluer le risque d'interaction médicamenteuse sur l'ordonnance qu'il délivre.

Interactions médicamenteuses par antagonisme

Il est question d'antagonisme lorsque, pour un même traitement, deux médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques opposées sont associés.

Antagonisme compétitif

Cette interaction apparaît lorsque deux médicaments ont une affinité pour un même récepteur, mais avec des effets pharmacologiques opposés, par exemple, en cas d'association d'un bêtabloquant avec un bêtamimétique ou de lévodopa avec un neuroleptique antagoniste dopaminergique.

Antagonisme fonctionnel ou physiologique

Cette interaction intervient lorsque deux médicaments ont des effets opposés tout en agissant sur des récepteurs différents (association d'un médicament cholinergique avec un médicament adrénergique).

Interactions médicamenteuses par synergie

Il est question de synergie additive lorsque sont associés deux médicaments ayant des propriétés pharmacologiques ou des effets indésirables qui s'additionnent.

Associations de médicaments dépresseurs du système nerveux central

Il existe de nombreux médicaments à composante dépressive du système nerveux central (SNC). Leurs associations peuvent générer un trop grand effet dépresseur du SNC et tout particulièrement chez le sujet âgé. La prudence s'impose et il faut donc pouvoir reconnaître ces médicaments sur les prescriptions [1] :

- **dérivés morphiniques analgésiques** (codéine, dihydrocodéine, tramadol, buprénorphine, nalbuphine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine) ;
- **dérivés morphiniques antitussifs** (codéine, dextrométorphane, étylmorphine, noscapine, pholcodine) ;
- **traitements de substitution aux opiacés** (méthadone, buprénorphine) ;
- **neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines (BZD), anxiolytiques** autres que BZD ;
- **antidépresseurs sédatifs** (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine).

Note

[1] L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met à la disposition des professionnels de santé, en téléchargement, l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail *ad hoc* et regroupées dans le *Thésaurus des interactions médicamenteuses* et son index.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2015.12.009

À propos des hypnotiques

✦ **Les hypnotiques** sont soit des benzodiazépines (BZD) et apparentés (zolpidem, zopliclone), soit des antihistaminiques H_1.
✦ **Outre une majoration de la sédation** lorsqu'ils sont prescrits avec l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central, il faut également prendre en compte, pour les BZD, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'ils sont associés avec des morphinomimétiques, d'autres BZD, ou le phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.

✦ **antihistaminiques H_1 sédatifs anticholinergiques** (alimémazine, bromphéniramine, cyproheptadine, dexchlorphéniramine, hydroxyzine, méquitazine, prométhazine) ;
✦ **antihypertenseurs centraux** (clonidine, méthyldopa, moxonidine, rilménidine) ;
✦ **médicaments divers** (baclofène, pizotifène, thalidomide).

Pour la pratique officinale, il faut être vigilant lors de l'association entre dépresseurs du SNC et lors de celle d'un dépresseur du SNC avec de l'alcool. Ces associations peuvent majorer la dépression centrale avec altération de vigilance pouvant être dangereuse en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines.

Antidépresseurs imipraminiques et crises convulsives

Lors de l'association d'un antidépresseur imipraminique avec un antiépileptique, il existe un risque de survenue de crises convulsives généralisées [2] du fait de la baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur. En conséquence, une surveillance clinique et une adaptation éventuelle des posologies s'imposent. Il convient donc d'être attentif aux médicaments abaissant le seuil épileptogène : ils peuvent, lorsqu'ils sont associés entre eux ou prescrits chez un épileptique, favoriser la survenue de crises. Les principaux médicaments abaissant le seuil épileptogène sont : les antidépresseurs (imipraminiques et inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine [ISRS]), les neuroleptiques (phénothiaziniques et butyrophénones), la méfloquine (Lariam®), le bupropion (Zyban LP®) et le tramadol (Topalgic®, Contramal®…).

Associations de médicaments bradycardisants

Lorsque les médicaments bradycardisants sont associés entre eux, il existe un risque de bradycardie, de troubles de l'automatisme ou de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire [3]. Il peut s'en suivre une défaillance cardiaque. L'association nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique étroite du patient. Il convient d'être particulièrement prudent chez le sujet âgé qui présente souvent, compte tenu du processus physiologique du vieillissement, une fréquence cardiaque diminuée.

Les principaux médicaments bradycardisants sont :
- certains antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
- les bêtabloquants, l'amiodarone, les antagonistes calciques non dihydropyridiniques (diltiazem, vérapamil) ; notons que les antagonistes calciques dihydropyridiniques sont au contraire tachycardisants ;
- la digoxine ;
- les antihypertenseurs centraux (clonidine) ;
- un antipaludique (méfloquine) ;
- les anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer (donépézil, galantamine, rivastigmine) ;
- les anticholinestérasiques parasympathomimétiques (ambénonium, néostigmine, pyridostigmine) ;
- la pilocarpine.

Associations de médicaments hypokaliémiants

L'hypokaliémie est un facteur de risque au niveau cardiaque : apparition de torsades de pointe, majoration des effets toxiques des digitaliques. En cas d'association de médicaments hypokaliémiants [4], il convient de surveiller la kaliémie *(encadré 1)* et de corriger l'hypokaliémie, si besoin, par un apport de potassium. L'hyperkaliémie est, quant à elle, potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Les médicaments hypokaliémiants sont nombreux :
- **les diurétiques hypokaliémiants** (bendrofluméthiazide, bumétanide, chlortalidone, ciclétanine, clopamide, furosémide, hydrochlorothiazide, indapamide, méthyclothiazide, pirétanide, xipamide) ;
- **les laxatifs stimulants** (bisacodyl, docusate de sodium, picosulfate de sodium, produits

Encadré 1. Dosages de la kaliémie

✦ **Valeurs normales de la kaliémie :** 3,6 à 4,5 mmol/L.
✦ **Hyperkaliémie :** > 5,5 mmol/L.
✦ **Hypokaliémie :** < 3,5 mmol/L.
✦ **L'hypo- comme l'hyperkaliémie extrême** (< 2,5 et > 6,5 mmol/L) présentent un risque mortel par troubles du rythme cardiaque.

Digoxine/calcium : une interaction médicamenteuse à connaître

✦ **L'association de digoxine avec un sel de calcium par voie intraveineuse** (IV) est contre-indiquée, car elle peut générer des troubles du rythme graves, voire mortels.

✦ **Cette contre-indication n'est pas valable avec les sels de calcium par voie orale** ; cette association ne requiert qu'une précaution d'emploi (surveillance clinique, électrocardiogramme [ECG], calcémie).

phytothérapiques [boldo, bourdaine, cascara, rhubarbe, ricin, séné]) ;
- **l'amphotéricine B** par voie intraveineuse (IV) ;
- **les glucocorticoïdes,** le tétracosactide ;
- **les bêta-2 mimétiques** à fortes doses.

Associations de médicaments hyperkaliémiants

✦ **Certains médicaments ou classes thérapeutiques peuvent favoriser la survenue d'une hyperkaliémie.** Bien évidemment, le risque est majoré en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants [4]. Les symptômes associés à l'hyperkaliémie se résument à une faiblesse musculaire, liée à l'interférence avec la transmission neuromusculaire et à des troubles de la conduction cardiaque. Les anomalies de la conduction cardiaque induites par l'hyperkaliémie peuvent entraîner un arrêt cardiaque et une mort subite. Un contrôle électrocardiographique (ECG) est essentiel pour le suivi de ces troubles. Les principaux médicaments hyperkaliémiants sont les sels de potassium, les diurétiques épargneurs du potassium (spironolactone, canrénone, amiloride), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans, les inhibiteurs de la rénine (aliskirène), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les héparines, la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime.

✦ **L'association d'un diurétique hyperkaliémiant avec un diurétique hypokaliémiant,** rationnelle et utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypo- ou d'hyperkaliémie (insuffisant rénal et diabétique). Si cette association est réalisée, il faut surveiller la kaliémie, éventuellement par ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

Associations de médicaments anticholinergiques

Il faut prendre en compte le fait que les substances anticholinergiques (atropiniques) peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une constipation, une sécheresse buccale, etc. [4].

✦ **Un effet anticholinergique** se manifeste par différents symptômes, dont les principaux sont :
- une sécheresse de la bouche ;
- des troubles de l'accommodation, une hypertonie oculaire, un risque de crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle lorsque l'angle irido-cornéen est étroit ;
- des troubles mictionnels, un risque de rétention urinaire ;
- une constipation ;
- une tachycardie ;
- une confusion mentale.

✦ **Les médicaments à composante anticholinergique** sont très nombreux, il faut donc être prudent lors de la délivrance de ces produits :
- la plupart des antihistaminiques H_1 sédatifs ;
- les antitussifs anticholinergiques ;
- les bronchodilatateurs anticholinergiques ;
- les neuroleptiques phénothiaziniques, la clozapine ;
- les antidépresseurs imipraminiques ;
- les antiparkinsoniens anticholinergiques ;
- les antispasmodiques atropiniques (atropine, scopolamine, tiémonium) ;
- l'atropine ;
- le disopyramide.

Associations de médicaments à composante sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique correspond à un excès de sérotonine au niveau des neurones cérébraux [4]. L'étiologie est médicamenteuse : il se produit habituellement lorsque sont combinés deux (ou plus) médicaments ayant chacun un effet sérotoninergique, mais il a aussi été signalé avec un seul médicament.
Ce syndrome peut également survenir lors de l'introduction trop précoce d'un médicament sérotoninergique après l'arrêt d'un autre médicament sérotoninergique à longue demi-vie.

✦ **Ce syndrome se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes** pouvant nécessiter l'hospitalisation, et qui peuvent être d'ordre :
- psychique (agitation, confusion, hypomanie) ;
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité) ;
- végétatif (hypo- ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, sueurs, frissons, éventuellement coma) ;
- digestif (diarrhées).

✦ **Afin d'être diagnostiqué** comme tel, le syndrome sérotoninergique doit comporter au minimum trois symptômes de catégories différentes, et cela en l'absence d'un traitement neuroleptique nouvellement associé ou de l'augmentation récente des doses d'un traitement neuroleptique associé, compte tenu des

Association diurétique/AINS par voie générale

✦ **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)[1] provoquent :**
- une diminution de la filtration glomérulaire (par inhibition de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices), qui peut entraîner une insuffisance rénale chez le malade à risque (sujet âgé déshydraté) ;
- une moindre vasodilatation (par inhibition de synthèse des prostaglandines), ce qui provoque une réduction de l'effet antihypertenseur.

✦ **En conséquence, lors de la mise sous AINS d'un patient traité par diurétiques**, il convient :
- d'hydrater le malade ;
- de contrôler la fonction rénale en début de traitement ;
- de surveiller la pression artérielle.

[1] Y compris les inhibiteurs sélectifs de Cox-2 et l'acide acétylsalicylique (aspirine) à fortes doses (3 g/j).

similitudes cliniques existant avec le syndrome malin des neuroleptiques.
Le strict respect des doses préconisées, pour un médicament à composante sérotoninergique, constitue un facteur essentiel dans la prévention et l'apparition de ce syndrome. Il convient également de se méfier de l'association de plusieurs médicaments à composante sérotoninergique.

✦ **Les principaux médicaments à composante sérotoninergique** sont pour la plupart des psychotropes :
- des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (iproniazide, moclobémide) ;
- les antidépresseurs imipraminiques (clomipramine, amitriptyline, amoxapine, imipramine, dosulépine) ;
- les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (citalopram [Seropram®], escitalopram [Seroplex®], fluoxétine [Prozac®], fluvoxamine [Floxyfral®], paroxétine [Deroxat®, Divarius®], sertraline [Zoloft®]) ;
- les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline non imipraminiques (milnacipram [Ixel®], venlafaxine [Effexor®], duloxétine [Cymbalta®]) ;
- divers autres antidépresseurs (miansérine, mirtazapine [Norset®], millepertuis) ;
- le lithium, normothymique régulateur de l'humeur ;
- le tramadol, analgésique central dont l'efficacité est due à la synergie, aux doses thérapeutiques, d'un effet opioïde dû à la fixation sur les récepteurs opioïdes de type μ et d'un effet monoaminergique central dû à une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine ;
- certains opioïdes (fentanyl, hydromorphone, péthidine) ;
- le linézolide (Zyvoxid®), antibiotique de synthèse appartenant à une nouvelle classe d'antibactériens, les oxazolidinones ;
- les antiparkinsoniens inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (sélégiline [Déprényl®], rasagiline [Azilect®]) ;
- divers autres médicaments peuvent être cités tels des antimigraineux de la classe des triptans, la dihydroergotamine, le bupropion (Zyban®, utilisé dans le sevrage tabagique), la dapoxétine (Priligy®, un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine utilisé dans l'éjaculation précoce).

Interactions et risque d'hyperglycémie

Quelques médicaments sont dits diabétogènes [4] : les corticoïdes (d'où leur nom de glucocorticoïdes), les bêta-2 sympathomimétiques (salbutamol, terbutaline…) par voie systémique principalement, la chlorpromazine à fortes doses (100 mg/jour), certains antipsychotiques (notamment l'olanzapine), le tacrolimus, le danazol (Danatrol®, médicament utilisé dans le traitement de l'endométriose).

✦ **Exemple de l'association antidiabétique/corticoïde :** les corticoïdes peuvent induire des hyperglycémies. En conséquence, il convient de prévenir le patient de cette association, conseiller de renforcer l'autosurveillance glycémique, et d'adapter la posologie de l'antidiabétique si besoin.

✦ **Exemple de l'association antidiabétique/bêta-2 mimétique (salbutamol, terbutaline…) :** les bêta-2 stimulants peuvent induire des hyperglycémies. Il est nécessaire de prévenir le patient lors de la délivrance de cette association, de lui conseiller de renforcer l'autosurveillance glycémique, d'adapter la posologie de l'antidiabétique si besoin et éventuellement de passer à l'insuline.

Associations de médicaments néphrotoxiques

Les associations de médicaments néphrotiques peuvent être à l'origine d'une toxicité rénale [4]. Il existe de nombreux médicaments pouvant altérer la fonction rénale : les produits de contraste iodés, les aminosides, certaines céphalosporines, l'amphotéricine B, la ciclosporine, le tacrolimus, le méthotrexate à fortes doses, les organoplatinés anticancéreux (carboplatine,

À propos des diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse (bumétanide, furosémide, pirétanide) exposent à un risque d'insuffisance rénale aiguë (en particulier en cas d'association aux anti-inflammatoires non stéroïdiens), mais elle est de nature fonctionnelle et non pas par atteinte directe des cellules rénales comme c'est le cas pour l'amphotéricine ou la ciclosporine.

cisplatine, oxaliplatine) et certains antiviraux (pentamidine, foscarnet, "ciclovirs").

Associations de médicaments vasoconstricteurs

Les associations de médicaments vasoconstricteurs peuvent être à l'origine de divers troubles : hypertension, ergotisme, troubles cardiaques (angor…) [4]. Les principaux médicaments à potentialité vasoconstrictrice doivent donc être connus : les alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide), les triptans antimigraineux (almotriptan, élétriptan, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan) et les bêtabloquants non cardiosélectifs (les bêtabloquants cardiosélectifs, eux, peuvent conserver un potentiel vasoconstricteur).
Il convient également d'être vigilant vis-à-vis des vasoconstricteurs nasaux (pseudo-éphédrine, phényléphrine), qu'ils soient administrés par voie orale ou locale : ils ont un potentiel vasoconstricteur systémique et sont d'ailleurs contre-indiqués avec "les autres sympathomimétiques indirects".

Interactions médicamenteuses et effet antabuse

✦ **L'effet "antabuse"** s'appelle ainsi parce qu'autrefois, il existait une spécialité, Antabuse®, utilisée pour la désintoxication alcoolique [4]. Aujourd'hui, celle-ci a été remplacée par deux médicaments, Esperal® et T.T.D.-B3-B4®, dont le principe actif est le disulfirame.

✦ **Le disulfirame** est utilisé dans le traitement de l'alcoolisme. Il s'agit d'un inhibiteur de nombreuses enzymes dont l'acétaldéhyde déshydrogénase, une enzyme intervenant dans le catabolisme de l'alcool. Ce dernier étant bloqué, la dégradation de l'alcool s'arrête au stade acétaldéhyde qui provoque de nombreux troubles désagréables dans l'organisme. La réaction disulfirame-alcool survient lorsque l'alcool est absorbé, même en petite quantité, après la prise de disulfirame (prendre garde à la présence d'alcool dans d'autres médicaments, notamment dans les solutions buvables, dans l'alimentation, dans les produits de toilette). Les symptômes désagréables (bouffées congestives du visage, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension) se produisent dix minutes après l'ingestion d'alcool et durent d'une demi-heure à plusieurs heures. Des réactions plus sévères ont été rapportées : collapsus cardiovasculaire, mort subite, troubles du rythme cardiaque, crise d'angor, infarctus du myocarde, dépression respiratoire, de même que des accidents neurologiques (œdème cérébral, hémorragie méningée).

✦ **L'effet antabuse** survient lorsqu'un patient absorbe de l'alcool alors qu'il prend un médicament susceptible de bloquer l'acétaldéhyde déshydrogénase. Il reproduit la réaction disulfirame-alcool.

✦ **Les médicaments pouvant induire un effet antabuse sont :**
- le céfamandole (Céfamandole Panpharma®) ;
- les sulfamides hypoglycémiants (glibenclamide [Daonil®, Hémi-Daonil®, Glucovance®], glipizide [Glibénèse®, Minidiab®, Ozidia®]) ;
- le disulfirame (Espéral®) ;
- la griséofulvine (Griséfuline®) ;
- les antifongiques nitro-5-imidazolés (métronidazole [Bi-Missilor®, Flagyl®, Birodogyl®, Rodogyl®…], ornidazole [Tibéral®], secnidazole [Secnol®], tinidazole [Fasigyne®]) ;
- la procarbazine (Natulan®).

Encadré 2. Consommation d'alcool et traitement : vigilance

Il est nécessaire de conseiller aux patients de ne pas absorber d'alcool pendant un traitement médicamenteux ou d'être très prudents, et de faire attention aux médicaments contenant de l'alcool comme excipient.

Interaction alcool/médicament

✦ **La consommation aiguë d'une forte dose d'alcool** peut inhiber le métabolisme d'un médicament et retarder son élimination *(encadré 2)* [5]. L'alcool entre en compétition avec le produit en monopolisant les mêmes enzymes métaboliques ; cette interaction prolonge la disponibilité du médicament : l'alcool potentialise l'effet de ce dernier et augmente les risques d'effets secondaires.

✦ **L'ingestion chronique d'alcool** peut, au contraire, activer les enzymes du métabolisme du médicament, et accélérer son élimination, ce qui diminue l'efficacité du traitement *(encadré 2)* [5]. Une fois activées, les enzymes peuvent exercer leur action, même en l'absence d'alcool, perturbant ainsi le métabolisme de certains produits plusieurs semaines après l'arrêt de la consommation alcoolique. Pour cette raison, dans le cas des buveurs chroniques récemment abstinents, une posologie supérieure à la normale est nécessaire afin d'obtenir l'effet thérapeutique attendu. Certaines enzymes activées peuvent transformer les médicaments en produits toxiques, qui provoquent alors des lésions hépatiques ou sur d'autres organes.

Références

[1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Thésaurus des interactions médicamenteuses. Actualisation de juin 2015. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0

[2] Klasco RK. Drugdex® System. Thomson Micromedex. Greenwood Village (Colorado): Édition Expires; 2006.

[3] Base de données Claude Bernard. www.resip.fr/

[4] Base de données Thériaque. www.theriaque.org/

[5] InterMED-Rx. Outil clinique de pharmacovigilance InterMed-Rx. www.intermed-rx.ca

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les interactions médicamenteuses conduisant à des torsades de pointe

Les torsades de pointe peuvent être induites par certaines affections médicales et congénitales, mais elles sont le plus souvent provoquées par des interactions médicamenteuses. Ce problème cardiaque consiste en un accès de tachycardie ventriculaire avec modification à l'électrocardiogramme, pendant lequel le débit circulatoire n'est plus assuré. C'est un effet très grave qui peut conduire à un collapsus cardiovasculaire souvent fatal.

Mots clés - électrocardiogramme ; interaction médicamenteuse ; intervalle QT ; médicament torsadogène ; torsade de pointe

Drug interactions leading to torsades de pointe. Torsades de pointes can be caused by certain medical and congenital conditions, but are most often provoked by drug interactions. This heart problem consists in a ventricular tachycardia episode producing specific characteristics on the electrocardiogram, during which the circulatory blood flow is not assured. It is a very serious condition which can lead to an often fatal cardiovascular collapse.

Keywords - drug interaction; electrocardiogram; QT interval; QT prolonging drug; torsade de pointe

Jacques BUXERAUD[a,*]
Professeur des Universités
Sébastien FAURE[b]
Professeur des Universités
Nicolas PICARD[a]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France
[b]UFR santé,
département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Les torsades de pointe [1] sont un trouble du rythme cardiaque grave (200 à 250 coups/minute), qui pose d'importants problèmes d'ordre diagnostique, pronostique et thérapeutique. Elles constituent une sorte d'intermédiaire entre les classiques tachycardies ventriculaires et la fibrillation ventriculaire. Elles sont du ressort de la médecine d'urgence car elles se traduisent cliniquement par une inefficacité circulatoire qui en rend les effets comparables à ceux d'un arrêt cardiaque. Le cœur n'est pas à proprement parler arrêté, mais il fonctionne de manière si anarchique qu'il en est inopérant.

Lors de la survenue de torsades de pointe, le malade est victime d'un malaise intense et soudain, se traduisant en général par une perte de connaissance, une chute et un état de mort apparente. Il peut alors parfois bénéficier d'un massage cardiaque externe obligatoirement associé à une ventilation extérieure [2].

Facteurs favorisant les torsades de pointe

Les torsades de pointe s'observent principalement dans les situations d'allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc)[1] *(encadré 1)* sur l'électrocardiogramme (ECG), iatrogène ou constitutif.

Les principaux autres facteurs qui favorisent leur survenue sont les bradycardies et les troubles hydro-électrolytiques tels que l'hypokaliémie, mais aussi l'hypomagnésémie. L'âge supérieur à 65 ans et le sexe féminin sont également considérés comme étant susceptibles de majorer les risques.

Lorsque ces différents facteurs s'associent, le risque d'apparition de torsades de pointe est bien évidemment accru. Ainsi, l'officinal doit savoir dépister les problèmes sur les prescriptions. Il convient pour cela d'être particulièrement attentif aux associations médicamenteuses suivantes :

- deux médicaments torsadogènes ;
- un médicament torsadogène et un hypokaliémiant ;
- un médicament torsadogène et un bradycardisant ;
- un hypokaliémiant et un bradycardisant ;
- un médicament torsadogène, un hypokaliémiant et un bradycardisant.

De nombreux médicaments sont dits "torsadogènes" notamment les antiarythmiques et certains neuroleptiques (*tableau 1*).

Encadré 1. Valeurs de l'intervalle QTc

- **Valeur moyenne :** 400 millisecondes (ms).
- **Limite supérieure normale (homme) :** 450 ms.
- **Limite supérieure normale (femme) :** 460 ms.
- **Si valeur > 500 ms :** facteur de risque majeur au développement d'une torsade de pointe.

Note

[1] L'intervalle QT correspond à la durée électrique de la contraction cardiaque.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2015.12.010

Tableau 1. Médicaments torsadogènes (liste non exhaustive) [3].

Classes de médicaments	Médicaments torsadogènes
Antiarythmiques	Antiarythmiques de classe I : hydroquinidine (Sérécor®), disopyramide (Isorythm LP®, Rythmodan®), cibenzoline (Cipralan®, Exacor®), flécaïnide (Flécaïne®) Antiarythmiques de classe III : amiodarone (Cordarone®), dronédarone (Multaq®), sotalol (Sotalex®)
Antipsychotiques	Phénothiaziniques : chlorpromazine (Largactil®), cyamémazine (Tercian®), lévomépromazine (Nozinan®) Benzamides : amisulpride (Solian®), sulpiride (Dogmatil®, Synédil®), tiapride (Tiapridal®) Butyrophénones : dropéridol (Droleptan®), halopéridol (Haldol®) Autres : pimozide (Orap®)
Inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	Atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prézista®), saquinavir (Invirase®), lopinavir (Kalétra®)
Antihistaminiques	Mizolastine (Mizollen®), ébastine (Kestin®)
Antiparasitaires	Pentamidine (Pentacarinat®), triclabendazole (Egaten®)
Antipaludiques	Halofantrine (Halfan®), méfloquine (Lariam®), quinine (Surquina®, Quinimax®), artéméther/luméfantrine (Riamet®)
Antibiotiques	Érythromycine IV (Érythrocyte®), moxifloxacine (Izilox®), spiramycine (Rovamycine®, Birodogyl®, Rodogyl®, Bi Missilor®)
Antifongiques azolés	Fluconazole (Béagyne®, Orofluco®, Triflucan®), posaconazole (Noxafil®), voriconazole (Vfend®)
Anticancéreux	Sunitinib (Sutent®), dasatinib (Sprycel®), nilotinib (Tasigna®), lapatinib (Tyverb®), vinflunine (Javlor®), torémifène (Fareston®)
Antidépresseurs	Venlafaxine (Effexor®), citalopram, escitalopram (Séroplex®, Seropram®)
Antiémétiques sétrons	Ondansétron (Sétofilm®, Zophren®), granisétron (Kytril®), palonosétron (Aloxi®)
Autres médicaments	Dompéridone (Motilium®, Péridys®, Oropéridys®)

✦ **Avant de prescrire un médicament qui expose à un risque d'allongement de l'intervalle QTc,** le médecin doit évaluer les facteurs de risque de torsades de pointe, et notamment :

- rechercher par l'interrogatoire d'éventuels risques et causes d'hypokaliémie ;
- demander au patient s'il prend déjà un médicament qui expose à un risque de torsades de pointe ;
- mesurer la fréquence cardiaque à la recherche d'une bradycardie ;
- réaliser un ECG pour mesurer l'intervalle Qc ;
- mesurer éventuellement la kaliémie.

✦ **Le patient doit lui aussi être attentif** puisqu'il doit éviter certains médicaments largement accessibles, par exemple les laxatifs stimulants, et informer les autres prescripteurs et son pharmacien. Par ailleurs, un patient qui prend un médicament allongeant l'intervalle QTc doit être prévenu des symptômes des troubles du rythme cardiaque (palpitations cardiaques, vertiges, syncope…). Lorsque de tels symptômes apparaissent, il doit contacter rapidement le médecin qui décidera ou non d'arrêter le médicament incriminé, de contrôler l'ECG et de corriger les facteurs de risque sous-jacents éventuels (hypokaliémie, bradycardie).

Quelques rappels de physiologie cardiaque

Le cœur est une pompe qui exerce une activité de type mécanique, rythmique, successivement foulante (contraction myocardique, la systole) et aspirante (relaxation myocardique, la diastole). Cette activité nécessite l'intervention d'un phénomène électrique.

Dans le cœur, il faut bien distinguer ce qui est mécanique de ce qui est électrique. Le cœur bat, il se contracte rythmiquement en réponse à une stimulation de nature électrique.

Les deux phénomènes sont distincts et s'enchaînent :

- **le phénomène électrique** est en quelque sorte l'étincelle qui met la pompe en marche ; il est membranaire puisque conditionné par des mouvements d'ions au travers de la membrane cellulaire ;
- **le phénomène mécanique** met en jeu les myofibrilles d'actine et de myosine situées dans la profondeur des cellules que sont les fibres myocardiques.

Pour que ce couplage excitation (phénomène électrique)-contraction (réponse mécanique) soit assuré, un intermédiaire est nécessaire entre la surface (membrane cellulaire) et la profondeur (myofibrilles). Ce trait d'union est représenté par un système tubulaire et vésiculaire intracytoplasmique, le réticulum endo- (ou sarco-)

plasmique qui, d'un côté, s'intègre à la membrane cellulaire et, d'un autre côté, jouxte les myofibrilles dans l'intimité de la cellule. Ce réticulum est un réservoir de calcium. L'arrivée de l'onde électrique en surface provoque la libération de ce calcium dans le cytoplasme, ainsi que l'entrée de calcium extracellulaire à l'intérieur de la cellule. Le cytoplasme s'enrichit, d'un seul coup, en calcium libre, disponible, qui permet la contraction des cellules myocardiques : s'intercalant entre les fibres d'actine et de myosine, il leur permet de se rapprocher longitudinalement les unes des autres.

Tissu de conduction

Le phénomène électrique, qui est nommé “potentiel d'action”, naît à un endroit bien précis du cœur et chemine en suivant des voies tout aussi précises, qu'il serait possible de comparer à des fils électriques parcourus par le courant. Ceci fait appel à des fibres intracardiaques particulières qui forment le tissu de conduction, un système organisé selon une véritable hiérarchie.

✦ **Le nœud sino-auriculaire de Keith et Flack** siège dans la paroi de l'oreillette droite, près de l'abouchement de la veine cave supérieure. Il s'agit du premier élément responsable de la production de l'activité électrique du cœur.

✦ **Le nœud auriculo-ventriculaire,** ou nœud d'Aschoff-Tawara, est également situé au niveau de l'oreillette droite, dans la paroi qui la sépare de l'oreillette gauche (paroi inter-auriculaire), tout près de la valve auriculo-ventriculaire droite. Ce nœud est donc situé plus “bas” que le précédent et en position médiane.

✦ **Les voies de conduction lui font suite,** à commencer par le fameux faisceau de His, encore dit “auriculo-ventriculaire”, composé d'abord d'un tronc commun qui prolonge la partie “haute” de la cloison interventriculaire, faisant suite à la paroi inter-auriculaire. Ainsi, le tronc commun du faisceau de His représente le seul pont de conduction entre oreillettes et ventricules, les étages auriculaire et ventriculaire étant par ailleurs séparés par une cloison fibreuse, et donc inexcitable. Le potentiel d'action n'a pas le choix : pour aller de l'étage auriculaire, où il a pris naissance, au ventriculaire, il ne peut emprunter que ce seul passage.

✦ **En aval dans la cloison interventriculaire,** le faisceau de His se scinde ensuite en deux branches, droite et gauche, chacune destinée au ventricule correspondant.

✦ **Enfin, près de la pointe du cœur,** les branches en question s'arborisent en un bouquet terminal, le réseau de Purkinje qui, remontant dans les parois latérales des ventricules, va jusqu'au contact intime des cellules myocardiques auxquelles elles se chargent d'amener le message électrique qui leur est destiné, c'est-à-dire l'ordre de se contracter.

Automatisme cardiaque

Le cœur possède en lui-même les éléments de son fonctionnement.

✦ **Isolé, c'est-à-dire extirpé de la cage thoracique** et donc déconnecté du système nerveux, le cœur continue de battre pour peu qu'il soit maintenu dans un environnement physicochimique favorable. Il est doué d'automatisme : cette propriété remarquable concerne toutes les cellules qui le composent, aussi bien les cellules myocardiques non différenciées, banales, que celles différenciées ou cardionectrices organisées en nœuds et voies de conduction.

✦ **L'organisation hiérarchisée du tissu spécialisé** est à l'origine, en situation physiologique, du rythme sinusal, assuré par le fonctionnement du nœud de Keith et Flack, encore appelé pour cette raison nœud sinusal. Ce dernier a la particularité de présenter une automaticité exacerbée lui permettant de dominer tous les foyers d'automatisme sous-jacents : il s'embrase plus vite qu'eux, ne leur laissant pas le temps d'exprimer leur propre automatisme, qui, de plus, diminue progressivement au fur et à mesure que l'on descend dans cette structuration tissulaire.

Cheminement du potentiel d'action dans le cœur

Régulièrement, rythmiquement, naît donc dans le nœud sinusal un potentiel d'action qui, à très grande vitesse, descend tout le long du cœur, excitant d'abord le muscle auriculaire puis le muscle ventriculaire. Il en résulte leurs contractions successives.

En toute logique, l'ordre électrique parcourt le cœur de sa base vers la pointe. C'est dire qu'il progresse dans le même sens que le sang à l'intérieur des cavités.

✦ **En se contractant, l'oreillette chasse le sang** (systole auriculaire) dans le ventricule correspondant qui est alors décontracté (diastole ventriculaire), se laissant remplir.

✦ **Le ventricule se contracte ensuite à son tour** (systole ventriculaire), éjectant le sang hors du cœur dans le réseau artériel, tandis que l'oreillette se décontracte (diastole auriculaire) et s'emplit du sang apporté par le retour veineux.

Potentiel d'action et ECG

Lorsque le potentiel d'action est enregistré par une technique d'exploration sophistiquée, il se montre constitué de deux phases immédiatement successives : la dépolarisation, courte au point d'être presque brutale, suivie de la repolarisation [4]. La première part de la ligne isoélectrique, qui représente le potentiel de repos, et la seconde y revient.

L'étude du potentiel d'action se réalise sur la fibre isolée et ne concerne que le domaine expérimental pour des

travaux électrophysiologiques ou pharmacologiques très fins. L'ECG, couramment enregistré en clinique, est la résultante des potentiels d'action de toutes les fibres cardiaques. Il existe une étroite correspondance entre les deux tracés. Ainsi, au niveau ventriculaire, qui constitue la partie la plus massive du cœur, la phase initiale du potentiel d'action et le complexe électrocardiographique QRS représentent tous les deux l'onde de dépolarisation, tandis que la deuxième partie du potentiel d'action et, sur l'ECG, l'espace ST et plus encore l'onde T, représentent le processus de repolarisation (*figure 1*).

À partir du tout début du processus de dépolarisation et pour l'essentiel de la durée du potentiel d'action, c'est-à-dire jusqu'à l'approche de la fin du phénomène de repolarisation, s'étend la période réfractaire au cours de laquelle la cellule reste inexcitable : elle est dans l'incapacité de répondre à une nouvelle stimulation par une nouvelle contraction. Elle est en quelque sorte momentanément sourde à toute autre sollicitation.

En revanche, dès sa sortie de la période réfractaire, autrement dit lorsqu'est en vue la fin de la repolarisation, la cellule redevient excitable : elle retrouve alors sa propriété de réagir en se contractant sous l'effet d'un stimulus.

Un fonctionnement qui doit être harmonieux

Contractions et relâchements auriculaires, puis ventriculaires s'enchaînent régulièrement, assurant au mieux des fonctions de pulsation et d'aspiration.

Pour que le cœur pompe régulièrement et efficacement, il faut que le phénomène électrique se déroule normalement : rythmiquement depuis le nœud sinusal, avec une bonne progression tout au long de ses voies de cheminement habituelles, et dans une ambiance d'harmonie, les cellules devant se trouver en phase du point de vue électrique, c'est-à-dire pour ce qui concerne leur excitabilité.

À propos de l'intervalle QT

✦ **L'intervalle QT** est la représentation sur l'électrocardiogramme (ECG) de la dépolarisation ventriculaire et de la repolarisation qui suit [5]. La durée de repolarisation dépendant de la fréquence cardiaque, l'intervalle QT doit être corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QT corrigé = QTc).

✦ **Afin d'assurer cette correction,** les cardiologues peuvent utiliser la formule de Bazett. C'est pour cela qu'au niveau des résumés des caractéristiques du produit (RCP) du *Dictionnaire Vidal*, il est possible de lire, pour nommer l'intervalle : QT, QTc ou QTc Bazett.

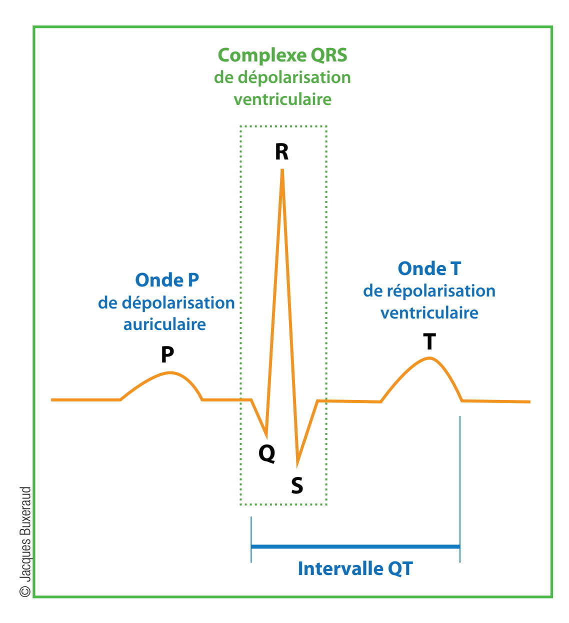


Figure 1. Détails de l'électrocardiogramme normal.

Dans certaines circonstances inhabituelles, qui sont soit pathologiques, soit pharmacologiques, cet accord électrique se dérègle, générant divers troubles du rythme cardiaque, tels que des torsades de pointe.

L'onde de stimulation qui est à l'origine de la dépolarisation prend naissance au niveau du nœud sinusal, puis se diffuse dans les oreillettes, entraînant leur contraction. Cette stimulation auriculaire est à l'origine d'une onde P sur l'ECG. La dépolarisation arrive ensuite au niveau du nœud de Tawara avec un retard d'un dixième de seconde, ce qui permet au sang d'être propulsé à travers les valves auriculo-ventriculaires dans la direction des ventricules. Ce stimulus électrique chemine rapidement dans le faisceau de His et ses branches droite et gauche. Il se propage ensuite aux cellules myocardiques des ventricules par l'intermédiaire des fibres de Purkinje : il est à l'origine du complexe QRS sur le tracé de l'ECG. L'onde T représente la repolarisation des ventricules qui les rend à nouveau stimulables. Un cycle cardiaque est représenté par l'onde P, le complexe QRS et l'onde T (*figure 1*). Physiologiquement, un cycle cardiaque comporte la systole auriculaire (contraction auriculaire), la systole ventriculaire (contraction ventriculaire) et la période de repos (diastole) qui suit.

Physiopathologie des torsades de pointe

✦ **L'anomalie fonctionnelle est de nature électrique.** Il existe en effet un asynchronisme diffus de repolarisation consécutif à une dispersion temporelle de la période réfractaire.

D'une fibre ventriculaire à une autre, la repolarisation est devenue asynchrone, c'est-à-dire disparate ; les cellules

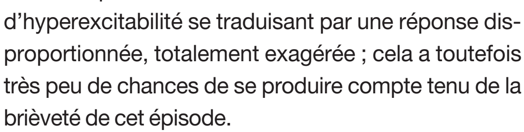
ne sont plus en phase. Ainsi, des fibres pourtant immédiatement voisines ne se trouvent plus au même stade du déroulement du potentiel d'action :
- certaines sont dépolarisées (et donc excitées) ;
- d'autres sont en cours de repolarisation (donc inexcitables, si elles sont toujours en période réfractaire) ;
- d'autres encore se trouvent en fin de repolarisation ou sorties de cette phase (redevenues excitables, même prématurément, d'où la perte de régularité du rythme).

La commande électrique du cœur est devenue totalement anarchique. Cette désynchronisation électrique entraîne une perte de coordination mécanique. Certaines cellules se contractent tandis que d'autres, voisines, sont en phase de relaxation, etc. L'anarchie électrique donne lieu à un désordre mécanique : la pompe cardiaque perd toute efficacité ; le débit, qui normalement résulte de son activité, s'effondre.

✦ **L'ECG rend compte de la désynchronisation diffuse de la repolarisation ventriculaire** qui entraîne l'allongement global des périodes réfractaires. La traduction électrocardiographique de cette perturbation électrique consiste en un agrandissement de l'intervalle QT par augmentation de la durée de sa composante ST qui correspond à la durée de la repolarisation ventriculaire. De ce fait, l'onde T elle-même s'élargit au niveau de son sommet.

Dans les conditions normales, celui-ci est le siège, sur une distance infime, de ce qui est appelé la période vulnérable. Une stimulation électrique intervenant alors serait susceptible de donner lieu à un phénomène d'hyperexcitabilité se traduisant par une réponse disproportionnée, totalement exagérée ; cela a toutefois très peu de chances de se produire compte tenu de la brièveté de cet épisode.

La particularité évolutive des torsades de pointe est leur caractère itératif



Dans un contexte pathologique, cet apex est plus long, ce qui augmente statistiquement le risque pour une excitation électrique de se produire au cours de la période vulnérable. Ainsi, par exemple, si une extrasystole survient à cet endroit, un accès de torsades de pointe est aussitôt institué de manière explosive : le cœur perd de manière quasiment instantanée son efficacité de pompe et la circulation s'arrête.

Sur un ECG enregistré au cours d'une crise, les complexes QRS sont méconnaissables (*figure 2*) : élargis, ils se succèdent rapidement en dessinant des fuseaux alternativement situés de part et d'autre de la ligne horizontale dite isoélectrique, donnant au tracé un inhabituel aspect de montagnes russes.

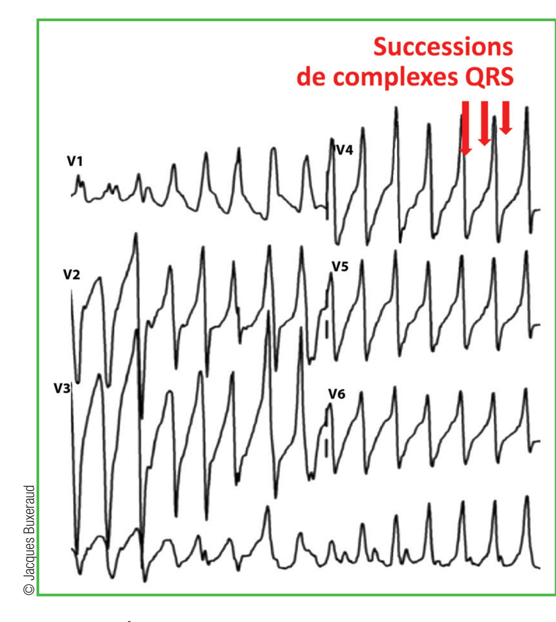


Figure 2. Électrocardiogramme pathologique avec torsades de pointe.

Comparaison torsades de pointe/fibrillation ventriculaire

Les torsades de pointe ont un gros avantage par rapport à la fibrillation ventriculaire : la crise est le plus souvent spontanément résolutive après quelques secondes.

Le potentiel d'action (onde de dépolarisation) évolue en tous sens dans le muscle ventriculaire en raison de la perte de toute coordination électrique.

Ce cheminement en zigzag se déroule en fonction des opportunités, c'est-à-dire des cellules qui, pour être sorties de leur période réfractaire, sont redevenues excitables.

Mais il arrive un moment où, par hasard, ce front de dépolarisation se trouve cerné de cellules encore toutes situées en période réfractaire : elles sont donc inexcitables et il n'existe plus aucune possibilité de progression pour l'onde de stimulation électrique qui s'arrête. La crise est finie et le malade peut, si l'accès n'a pas été trop long, récupérer sans séquelles, mais ce n'est pas toujours le cas. La menace de récidive plane, car la particularité évolutive des torsades de pointe est leur caractère itératif. ◗

Références

[1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Thésaurus des interactions médicamenteuses. Actualisation de juin 2015. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0

[2] Klasco RK. Drugdex® System. Thomson Micromedex. Greenwood Village (Colorado): Expires; 2006.

[3] Base de données Claude Bernard. www.resip.fr/

[4] Base de données Thériaque. www.theriaque.org/

[5] InterMED-Rx. Outil clinique de pharmacovigilance InterMed-Rx. www.intermed-rx.ca

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Évaluez-vous !

Jacques BUXERAUD
Professeur des Universités

Faculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

Cette formation doit se faire progressivement. Chacun doit trouver le moyen qui lui correspond. Proposez la aux membres de l'équipe officinale et à vos stagiaires. Un travail collégial peut aussi être réalisé.

✦ Évaluation diagnostique

Étape 1 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points (1 point par réponse juste). Cette note vous renvoie à la grille d'appréciation.

Étape 2 – Améliorez vos connaissances en travaillant la formation dans ce module.

Étape 3 – Réévaluez-vous en vous attribuant une seconde note. Travailler à nouveau ce module jusqu'à l'obtention d'une note comprise entre 17 et 20 points.

Étape 4 – Laissez de côté ce module pendant quelques semaines, puis réévaluez-vous. Répétez une évaluation sur ce module deux ou trois fois par an.

✦ Évaluation formative

Étape 1 – Lisez et travaillez directement à votre rythme le module de formation.

Étape 2 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points.

Étape 3 – Continuez dans le système travail/évaluation jusqu'à ce que votre appréciation soit maximale.

✦ Sans évaluation

Si les questions de la grille d'évaluation vous découragent, lisez et travaillez périodiquement et à votre rythme le module de formation, sans réaliser d'évaluation.

✦ Règlement de la notation

Chaque question est notée sur 1 point. Pour vous attribuer 1 point, il faut avoir répondu parfaitement aux questions. Si la réponse comporte 3 cases à cocher, il faut avoir coché les 3 cases pour s'attribuer 1 point : si vous n'en avez coché que 2, la note attribuée à cette question est 0.

Entre 18 et 20 points : vos connaissances sont excellentes.

Entre 16 et 18 points : vous avez de très bonnes connaissances, seules quelques améliorations sont nécessaires.

Entre 14 et 16 points : vos connaissances sont plutôt bonnes, vous pouvez les améliorer.

Entre 12 et 14 points : assez bien, mais vous pouvez faire mieux.

Entre 10 et 12 points : moyen, la formation vous apportera les compléments.

Entre 8 et 10 points : vos connaissances sont insuffisantes, la formation est nécessaire.

Entre 6 et 8 points : vous avez des lacunes importantes, travaillez.

Entre 0 et 6 points : très insuffisant, travaillez activement cette formation.

1. Parmi les propositions suivantes concernant l'association de Questran® avec du Lévothyrox®, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- **A** ☐ Aucun risque particulier n'est à craindre
- **B** ☐ Il faut augmenter les doses de Lévothyrox®
- **C** ☐ Il faut diminuer les doses de Questran®
- **D** ☐ Il faut prendre Lévothyrox® à distance de Questran®, une à deuxheures avant ou quatre heures après
- **E** ☐ C'est une association contre-indiquée

2. Questran® peut générer des interactions médicamenteuses ; quel est le mécanisme de cette interaction ?

- **A** ☐ Une réduction de l'absorption intestinale de certains médicaments pris simultanément
- **B** ☐ Un déplacement au niveau des protéines plasmatiques
- **C** ☐ Une induction enzymatique
- **D** ☐ Une inhibition enzymatique

3. Quel est le taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'aspirine ?

- **A** ☐ 40 %
- **B** ☐ 50 %
- **C** ☐ 60 %
- **D** ☐ 70 %
- **E** ☐ 80 %
- **F** ☐ 90 %

4. Pour quel effet est connue la carbamazépine (Tégrétol®) ?

- **A** ☐ Inducteur enzymatique
- **B** ☐ Inhibiteur enzymatique

5. Parmi les propositions suivantes concernant le jus de pamplemousse, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- **A** ☐ Il s'agit d'un inducteur enzymatique
- **B** ☐ Il s'agit d'un inhibiteur enzymatique

Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2015.12.011

6. **Parmi les médicaments suivants, quels sont ceux à marge thérapeutique étroite ?**
A ☐ Lithium
B ☐ Antivitamine K
C ☐ Ciclosporine
D ☐ Théophylline
E ☐ Antiépileptique

7. **Quels sont les facteurs pouvant favoriser la survenue de torsades de pointe ?**
A ☐ Augmentation du QT
B ☐ Bradycardie
C ☐ Tachycardie
D ☐ Hypokaliémie
E ☐ Hyperkaliémie
F ☐ Déshydratation
G ☐ Insuffisance coronarienne

8. **Parmi les propositions suivantes concernant l'halofantrine (Halfan®), la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?**
A ☐ Torsadogène
B ☐ Bradycardisant
C ☐ Tachycardisant
D ☐ Hypokaliémiant
E ☐ Dépresseur du système nerveux central (SNC)

9. **Parmi les propositions suivantes concernant le furosémide (Lasilix®), la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?**
A ☐ Torsadogène
B ☐ Bradycardisant
C ☐ Tachycardisant
D ☐ Hypokaliémiant
E ☐ Hyperkalémiant
F ☐ Dépresseur du SNC
G ☐ Néphrotoxique

10. **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) provoquent une augmentation de la filtration glomérulaire.**
A ☐ Vrai
B ☐ Faux

11. **Parmi les propositions suivantes concernant l'association de digoxine avec un sel de calcium administré par voie intraveineuse, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?**
A ☐ Association contre-indiquée
B ☐ Association déconseillée
C ☐ Précaution d'emploi
D ☐ Risque de bradycardie
E ☐ Risques de troubles du rythme graves, voire mortels
F ☐ Risque de torsades de pointe

12. **Quelles sont les valeurs normales de la kaliémie ?**
A ☐ 2,5 à 3,6 mmol/L
B ☐ 3,6 à 4,5 mmol/L
C ☐ 3,5 à 5,5 mmol/L
D ☐ 4,5 à 6,5 mmol/L

13. **Que peut favoriser une hypokaliémie ?**
A ☐ Une bradycardie
B ☐ Un syndrome sérotoninergique
C ☐ Une hypocalcémie
D ☐ Une crise convulsive
E ☐ L'apparition de torsades de pointe
F ☐ Les effets toxiques des digitaliques
G ☐ Une crise de glaucome aigu
H ☐ Une sédation intense

14. **Parmi les propositions suivantes concernant l'association diurétique hypokaliémiant/diurétique hyperkaliémiant, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?**
A ☐ Met le patient à l'abri d'une dyskaliémie
B ☐ Est une association rationnelle, utile pour certains patients
C ☐ N'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou d'hyperkaliémie (insuffisant rénal et diabétique)

15. **Lors de la mise sous AINS d'un patient traité par diurétiques, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement.**
A ☐ Vrai
B ☐ Faux

16. **Parmi les propositions suivantes concernant le millepertuis, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?**
A ☐ Inducteur enzymatique
B ☐ Inhibiteur enzymatique

17. **Parmi les médicaments suivants, quels sont ceux ayant une action dépressive sur le système nerveux central (SNC) ?**
A ☐ Cilazapril (Justor®)
B ☐ Clonidine (Catapressan®)
C ☐ Candesartan (Kenzen®)
D ☐ Méthyldopa (Aldomet®)
E ☐ Acébutolol (Sectral®)
F ☐ Amlodipine (Amlor®)

18. **Les antidépresseurs imipraminiques favorisent la survenue de crises convulsives généralisées.**
A ☐ Vrai
B ☐ Faux

19. **De quoi le disulfirame est-il un inhibiteur ?**
A ☐ La glucose-6 phosphate déshydrogénase
B ☐ La glucose-oxydase
C ☐ La monoamine-oxydase
D ☐ L'acétaldéhyde-déshydrogénase
E ☐ La phosphate-énol-pyruvase
F ☐ La réverse-transcriptase
G ☐ La xanthine-oxydase

20. Comment qualifie-t-on un médicament susceptible de générer une sécheresse de la bouche, des troubles de l'accommodation, un risque de crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle, une constipation, une tachycardie ?

- **A** ☐ Sérotoninergique
- **B** ☐ Cholinergique
- **C** ☐ Anticholinergique
- **D** ☐ Noradrénergique
- **E** ☐ Dopaminergique

Réponses commentées

1D. En cas d'association de Questran® avec du Lévothyrox®, il faut prendre le Lévothyrox® à distance de Questran®, une à deux heures avant ou quatre heures après.

2A. Questran® peut générer des interactions médicamenteuses par réduction de l'absorption intestinale de certains médicaments pris simultanément.

3F. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques pour l'aspirine est de 90 %.

4A. La carbamazépine (Tégrétol®) est un inducteur enzymatique bien connu.

5B. Le jus de pamplemousse est un inhibiteur enzymatique.

6A, B, C, D, E. Le lithium, les antivitamines K (AVK), la ciclosporine, la théophylline et les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique étroite.

7A, B, D. Les facteurs qui peuvent favoriser la survenue de torsades de pointe sont l'augmentation de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, la bradycardie et l'hypokaliémie.

8A. L'halofantrine (Halfan®) est un médicament torsadogène.

9D. Le furosémide (Lasilix®) est un médicament hypokaliémiant.

10B. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) provoquent une diminution de la filtration glomérulaire.

11A, D, E. L'association de digoxine avec un sel de calcium administré par voie intraveineuse est contre-indiquée (risques de bradycardie et troubles du rythme graves, voire mortels).

12B. Les valeurs normales de la kaliémie sont de 3,6 à 4,5 mmol/L.

13E, F. L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de torsades de pointe et les effets toxiques des digitaliques.

14B, C. L'association d'un diurétique hypokaliémiant avec un diurétique hyperkaliémiant est rationnelle, utile pour certains patients. Toutefois, elle n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou d'hyperkaliémie, particulièrement chez l'insuffisant rénal ou le diabétique.

15A. Lors de la mise sous AINS d'un patient traité par diurétiques, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement.

16A. Le millepertuis est un inducteur enzymatique.

17B, D. La clonidine (Catapressan®) et la méthyldopa (Aldomet®) ont une action dépressive sur le système nerveux central (SNC).

18A. Les antidépresseurs imipraminiques favorisent la survenue de crises convulsives généralisées.

19D. Le disulfirame est un inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase.

20C. Un médicament susceptible de générer une sécheresse de la bouche, des troubles de l'accommodation, un risque de crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle, une constipation ou une tachycardie, est considéré comme anticholinergique.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.